



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

**PREVALÊNCIA DA DOENÇA ESPLÉNICA EM CÃES E SOBREVIVÊNCIA APÓS
ESPLENECTOMIA
ESTUDO RETROSPECTIVO**

Marina Isabel Mateus Dionísio

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada
Niza

Doutor José Manuel Antunes Ferreira da Silva
Dra. Paula Filipa Moreira Castelão dos Santos
Quintas

ORIENTADOR

Dra. Paula Filipa Moreira Castelão dos
Santos Quintas

CO-ORIENTADOR

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier
Félix Lourenço

2016

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

**PREVALÊNCIA DA DOENÇA ESPLÊNICA EM CÃES E SOBREVIVÊNCIA APÓS
ESPLENECTOMIA
ESTUDO RETROSPECTIVO**

Marina Isabel Mateus Dionísio

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada
Niza

Doutor José Manuel Antunes Ferreira da Silva
Dra. Paula Filipa Moreira Castelão dos Santos
Quintas

ORIENTADOR

Dra. Paula Filipa Moreira Castelão dos
Santos Quintas

CO-ORIENTADOR

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier
Félix Lourenço

2016

LISBOA

*Aos meus pais, Mirita e Henrique,
por tudo o que fazem por mim,
sem eles não poderia realizar este sonho.*

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer ao Dr. Jorge Cid e ao Dr. Diogo Magno pela oportunidade que me foi concedida de estagiar no Hospital Veterinário do Restelo (HVR). Estou grata também a toda a restante equipa do HVR por toda a simpatia, disponibilidade e conhecimentos que me proporcionaram.

À Dra. Paula Santos e à Doutora Ana Mafalda Lourenço que me orientaram durante estes meses, obrigada por todo o apoio e empenho que colocaram na realização da minha dissertação de mestrado.

Ao Professor Telmo Nunes, pelo apoio no tratamento e análise estatística dos dados.

Ao meu padrinho da FMV, Xavier Nascimento, pelo enorme apoio durante a minha formação académica.

Aos meus pais, que me permitiram chegar até aqui. Obrigado por o apoio infinito e por o amor não mensurável que têm por mim. À minha tia Odília e ao meu tio Rodrigo que também foram um pilar na minha formação como médica veterinária.

A Deus, por todas as graças e dons que me concedeu ao longo da vida. Às comunidades de Vila Nova de Milfontes, em particular a minha, que caminharam sempre comigo e rezaram por mim ao longo de todos estes anos.

A todos os meus amigos, de Vila Nova de Milfontes, da ESTeSL, da FMV, e outros tantos que sabem quem são, obrigada por me terem acompanhado e incentivado nesta jornada.

Ao André Santos, incansável em apoiar-me. Obrigada por todos os teus conselhos, pela paciência, pelas horas perdidas ao meu lado, pela dedicação infinita e pelas palavras certas em cada momento.

Resumo – Prevalência da Doença Esplénica em Cães e Sobrevivência Após Esplenectomia: Estudo Retrospectivo

Este estudo retrospectivo baseou-se numa amostra de 91 cães observados no Hospital Veterinário do Restelo submetidos a esplenectomia total com posterior análise histopatológica, e teve como objetivos determinar a prevalência das doenças esplénicas, tempo de sobrevida dos animais afetados, e se achados clínicos como a anemia, trombocitopénia e hemoabdómen são potenciais indicadores de mau prognóstico, por forma a auxiliar os proprietários nas decisões terapêuticas.

As doenças não neoplásicas apresentaram uma prevalência superior face às doenças neoplásicas, embora o diagnóstico histopatológico mais frequente tivesse sido o de hemangiossarcoma. Observou-se uma diferença significativa no tempo mediano de sobrevida entre o grupo de animais com lesões não neoplásicas e neoplásicas benignas e o grupo de animais com uma lesão neoplásica maligna. Verificou-se também uma diferença significativa no tempo mediano de sobrevida dos pacientes com e sem anemia e com e sem trombocitopénia, sendo a sua presença um potencial indicador de prognóstico reservado e maior probabilidade de lesão maligna, ao contrário do observado nos animais com hemoabdómen.

As doenças esplénicas são comuns na prática clínica de pequenos animais, sendo o conhecimento da sua natureza histopatológica crucial para o desenrolar da decisão terapêutica, contudo existem outros fatores clínicos que podem influenciar o seu prognóstico.

Palavras-chave: Baço, doença esplénica, cão, prognóstico, sobrevivência

Abstract – Prevalence of Splenic Disease in Dogs and Survival After Splenectomy: Retrospective study

This retrospective study was based in a sample of 91 dogs, observed in the Hospital Veterinário do Restelo, submitted to total splenectomy and followed by histopathology with the objective of determine the prevalence of splenic diseases, evaluate the affected patient's survival time, and find out if clinical signs like anemia, thrombocytopenia and hemoabdomen are potential indicators of poor prognosis, in order to help the owners with therapeutic decisions.

Non-neoplastic diseases showed a higher prevalence compared to neoplastic diseases, although the most common histopathological diagnosis was the hemangiosarcoma. There was a significant difference in median survival time between the non-neoplastic and benign lesions group and the group of patients that had at least a malignant neoplastic lesion. It was also found a significant difference in the median survival time of patients with and without anemia or thrombocytopenia, and its presence correlated with a potential poor prognostic indicator and an increased malignant probability, unlike what was seen with the hemoabdomen indicator.

Splenic diseases are common in small animal clinical practice and their histopathologic diagnosis is crucial for the therapeutical decision, although there are other clinical factors that may influence the prognosis.

Key words: Spleen, splenic disease, dog, prognostic, survival

Índice Geral

Agradecimentos	ii
Resumo – Prevalência da Doença Esplénica em Cães e Sobrevivência Após Esplenectomia: Estudo Retrospectivo	iii
Abstract – Prevalence of Splenic Disease in Dogs and Survival After Splenectomy: Retrospective study	iv
Índice de figuras	vii
Índice de gráficos	vii
Índice de tabelas	vii
Lista de abreviaturas e símbolos	viii
I. Descrição das actividades desenvolvidas durante o período de estágio	1
II. Revisão Bibliográfica: Doença esplénica na população canina	3
1. Baço	3
1.1. Anatomia	3
1.2. Tecido esplénico	4
1.3. Circulação e inervação esplénica	6
1.4. Função esplénica	8
1.4.1. Hematopoiese	8
1.4.2. Função de reserva	9
1.4.3. Função imunológica	10
2. Abordagem Diagnóstica da Doença Esplénica	11
2.1. Abordagem diagnóstica	11
2.1.1. Manifestação clínica	11
2.1.2. Exames laboratoriais	13
2.1.3. Radiografia abdominal	14
2.1.4. Ultrassonografia abdominal	15
2.1.5. Ultrassonografia com contraste endovenoso	19
2.1.6. Tomografia Computorizada e Ressonância Magnética	20
2.1.7. Análise citológica e histopatológica	21
2.1.8. Outros testes de diagnóstico	25
3. Doença esplénica	26
3.1. Prevalência	26
3.2. Esplenomegália	27
3.2.1. Congestão esplénica	28
3.2.2. Enfartes esplénicos	33
3.2.3. Esplenite	34

3.2.4.	Abcessos esplénicos	34
3.2.5.	Hiperplasia	35
3.2.5.1.	Hiperplasia linfóide	35
3.2.5.2.	Hiperplasia nodular	36
3.2.6.	Hematopoiese extramedular	37
3.2.7.	Hematomas	38
3.2.8.	Neoplasias esplénicas	39
3.2.8.1.	Neoplasias primárias.....	39
3.2.8.1.1.	Neoplasias benignas	40
i.	Hemangioma	40
ii.	Mielolipoma e lipoma	40
iii.	Outras neoplasias benignas.....	40
3.2.8.1.2.	Neoplasias malignas.....	41
i.	Hemangiossarcoma esplénico.....	41
ii.	Linfoma esplénico.....	46
iii.	Sarcomas esplénicos não linfóides (NL) e não angiogénicos (NA).....	47
iv.	Sarcoma histiocítico	48
3.2.8.2.	Neoplasia metastática.....	48
3.2.9.	Rotura esplénica.....	49
4.	Esplenectomia.....	50
5.	Prognóstico	55
III.	Prevalência da Doença Esplénica em Cães e Sobrevivência Após Esplenectomia...	56
1.	Objetivos	56
2.	Material e métodos.....	56
a.	Critérios de inclusão de animais no estudo.....	56
b.	Critérios de exclusão de animais no estudo.....	57
c.	Protocolo	57
d.	Estatística	57
3.	Resultados	59
a.	Caracterização da amostra em estudo	59
b.	Variáveis clínicas	60
i.	Anemia e trombocitopénia	60
ii.	Hemoabdómen	60
c.	Variáveis histopatológicas	61
d.	Análise de sobrevivência	63
4.	Discussão dos resultados	68
5.	Conclusão	73
IV.	Bibliografia	74

Índice de figuras

Figura 1 – Cão de raça indeterminada (6 anos). Baço com aparência ultrassonográfica normal (imagem original).....	17
Figura 2 – Boxer (7 anos). Nódulo esplênico no corpo do baço (imagem original).....	18
Figura 3 - Dogue Alemão (5 anos). Esplenomegália com aparência de “queijo suíço” (imagem original).....	32
Figura 4 – Cão de raça indeterminada (11 anos). HSA esplênico no corpo do baço (imagem original).....	44
Figura 5 – Citologia de linfoma esplênico primário em cão (imagem original).....	46
Figura 6 – Citologia de linfoma esplênico primário em cão (Imagem original).....	47

Índice de gráficos

Gráfico 1 – Distribuição da idade dos pacientes.....	60
Gráfico 2 – Análise de sobrevivência Kaplan-Meier para o tempo de sobrevida da amostra total.....	63
Gráfico 3 – Análise de sobrevivência Kaplan-Meier para o tempo de sobrevida consoante o diagnóstico histopatológico.....	64
Gráfico 4 – Análise de sobrevivência Kaplan-Meier para o tempo de sobrevida dos animais com e sem anemia.....	65
Gráfico 5 – Análise de sobrevivência Kaplan-Meier para o tempo de sobrevida dos animais com e sem trombocitopénia.....	66
Gráfico 6 – Análise de sobrevivência Kaplan-Meier para o tempo de sobrevida dos animais com e sem hemoabdomen.....	67

Índice de tabelas

Tabela 1 – Distribuição e frequência relativa das variáveis clínicas.....	61
Tabela 2 – Distribuição e frequência relativa do diagnóstico histopatológico.....	62

Lista de abreviaturas e símbolos

BPE - Biópsia Percutânea Ecoguiada
CID – Coagulação Intravascular Disseminada
ECG - Electrocardiograma
GVs- Glóbulos Vermelhos
IC – Intervalo de Confiança
IV - Endovenoso
Hct - Hematócrito
HEM – Hematopoiese Extramedular
HN – Hiperplasia Nodular
HSA – Hemangiossarcoma
HVR – Hospital Veterinário do Restelo
NA – Não Angiogénico
NL- Não Linfomatoso
PAAF – Punção Aspirativa por Agulha Fina
BPALs– Bainhas Periarteriais
PNAAF – Punção Não Aspirativa por Agulha Fina
PU/PD – Poliúria/ Polidipsia
RM – Ressonância Magnética
SDTG – Síndrome de Dilatação e Torção Gástrica
TRC – Tempo de Repleção Capilar
TC – Tomografia Computarizada
TEP-TC – Tomografia Computarizada por Emissão de Positrões
UCCE – Ultrassonografia com Contraste Endovenoso
US - Ultrassonografia
 α – Nível de significância

I. Descrição das actividades desenvolvidas durante o período de estágio

O estágio curricular teve lugar no Hospital Veterinário do Restelo (HVR), sob a orientação do Dr. Diogo Magno (médico veterinário responsável por todos os estagiários) e da Dra. Paula Santos (médica veterinária do serviço de Medicina Interna e Ecografia, orientadora da dissertação de mestrado da aluna), com início no dia 14 de Setembro de 2015 e término a 14 de Fevereiro de 2016, com uma duração total de cerca de 1040 horas. A rotação de estagiários no HVR passou por acompanhar o mesmo médico veterinário durante 2 semanas, de forma a frequentar diferentes áreas da medicina de animais de companhia, realizando turnos de 8 horas, exceto os turnos da noite que tiveram uma duração de 16 horas. A estagiária teve a oportunidade de acompanhar médicos veterinários de diferentes áreas e, em alguns casos (dado a preferência pela área da Medicina Interna, Ecografia e Dermatologia) acompanhar o mesmo médico ou médicos diferentes da mesma área durante 1 mês ou mais.

Como o HVR é um hospital de referência, para além de frequentar as áreas da Medicina Interna, Cirurgia e Imagiologia, a autora teve a possibilidade de assistir e participar em casos da área da Dermatologia, Cardiologia, Neurologia, Oftalmologia, Oncologia e Ortopedia. A aluna teve ainda a oportunidade de acompanhar e participar em consultas e/ou tratamentos da área da clínica de animais exóticos, assim como auxiliar a médica-veterinária responsável pelo laboratório do HVR. Deste modo foi possível desenvolver e aplicar conhecimentos nas diversas áreas da clínica de animais de companhia, desde o acompanhamento e apoio de consultas, e participar de forma ativa nos casos clínicos a que assistiu. Sob a supervisão do médico veterinário, foi possível estabelecer contato com os proprietários dos animais, recolher a anamnese e fazer o exame de estado geral. A aluna teve a possibilidade de auxiliar e/ou realizar os seguintes procedimentos: preparação e administração de fármacos (por via oral, subcutânea, intramuscular e endovenosa), colheita de sangue, colocação de cateteres endovenosos e sistema de venoclise, medição da glicémia e pressão arterial, algaliação de machos (cães e gatos), drenagem de líquido de derrame torácico e abdominal, realização e interpretação de electrocardiograma e Holter, limpeza e desbridamento de feridas, execução de pensos, remoção de pontos simples, raspagens cutâneas, colheita de amostras para citologia de ouvido, imunização, teste de fluoresceína, teste de Schirmer, tonometria, exame do fundo do olho, realização e interpretação de análises clínicas (hemograma completo, bioquímicas, ionograma e microhematócrito), utilização do refractómetro para determinação de densidade urinária e proteínas totais, realização de análises de urina e testes de diagnóstico rápido, observação ao microscópio óptico de lâminas de citologia e de esfregaços sanguíneos, realização e interpretação de culturas e testes de sensibilidade a antibióticos.

No que diz respeito à área da Imagiologia a aluna participou na contenção, posicionamento e sedação (quando necessário) dos animais, na realização e/ou interpretação de radiografias, ecografias, ecocardiografias e tomografias, na realização de lavagem de *bypass* ureteral, recolha de urina por cistocentese, Punções Aspirativas por Agulha Fina, Punções Não Aspirativas por Agulha Fina e Biópsias Percutâneas Ecoguiadas.

Na área da Cirurgia a aluna participou nas consultas de avaliação pré-cirúrgica, preparação e administração da pré-medicação e indução anestésica, preparação do paciente, monitorização da anestesia, realização do papel de cirurgião circulante e acompanhamento pós-cirúrgico do animal. A estagiária teve oportunidade de assistir às seguintes cirurgias: esplenectomia, cesariana de urgência, resolução de torção gástrica, gastro e/ou enterotomia para remoção de corpo estranho, resolução de fraturas ósseas, cistotomia para remoção de cálculos, colocação de *bypass* ureteral, mastectomia parcial, remoção de nódulos (cutâneos, subcutâneos e intramusculares), lobectomia pulmonar por metástase de fibrossarcoma, resolução de piómetras, ovariosterectomias e orquiectomias eletivas (cães e gatos) ou relacionadas com doença prostática (cães), endoscopias, broncoscopias e laparoscopias.

No internamento, a estagiária teve a oportunidade de monitorizar o animal, administrar a terapêutica conforme a posologia prescrita, realizar a alimentação e cuidados de higiene, participar nos casos clínicos, acompanhar o médico veterinário internista aquando das comunicações ao proprietário sobre o estado de saúde do animal, e na preparação e realização de altas clínicas.

Durante o estágio, a aluna realizou e participou na discussão de 2 casos clínicos quinzenais, que o médico-veterinário responsável pelos estagiários propunha. A estagiária também participou no *Journal Club* do HVR, onde os médicos veterinários das diferentes áreas e estagiários de medicina veterinária fazem a apresentação de um artigo ou caso clínico, com posterior discussão do mesmo e do tema em questão. A aluna realizou uma apresentação sobre um caso clínico de persistência do ducto arterioso. Além disto, a autora participou nas diferentes formações realizadas no HVR para médicos veterinários, enfermeiros e/ou auxiliares.

A escolha do tema “Prevalência da doença esplénica em cães e sobrevivência após esplenectomia” para a dissertação de mestrado, teve em conta o interesse da autora pela área da Medicina Interna e Imagiologia, em particular Ecografia; a casuística elevada e o número de casos acompanhados durante o estágio curricular, e ainda o facto de em Portugal não se ter realizado um estudo relativamente ao prognóstico das doenças esplénicas em cães esplenectomizados ou com indicação para esplenectomia.

Por isso, o estágio curricular foi de grande enriquecimento para o crescimento da aluna, como futura médica veterinária, permitindo aplicar e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos anteriores, assim como o fornecimento de muitos outros novos

conhecimentos (teóricos e práticos) permitindo à estagiária formação a nível científico, técnico e pessoal.

II. Revisão Bibliográfica: Doença esplénica na população canina

1. Baço

Durante muitos anos, a capacidade de rir era considerada um sinal de que o baço estava a funcionar bem, pois acreditava-se que este era o reservatório da substância mais nociva do corpo - a bÍlis preta, e que por conter este fluÍdo corporal impedia o inÍcio da melancolia. Apesar do conhecimento do baço ter melhorado muito ao longo dos Últimos sÉculos, a sua avaliação clÍnica, permanece sobretudo morfolÓgica, com base no exame fÍsico e exames imagiolÓgicos, seguida de citologia e/ou histopatologia (Ballegeer, Forrest, Dickinson, Schutten, Delaney & Young, 2007; Morais, Argyle & O'Brien, 2010).

1.1. Anatomia

O baço é um Órgão linfático integrado no sistema imunitário, interposto na corrente sanguínea, funcionando como um "filtro" para o sangue (Elmore, 2006), mas não é essencial à vida. É um Órgão muito vascularizado que pode variar do vermelho brilhante, quando no estado hÍgido, até a azul arroxeadado, se contraÍdo, (Ellenport, 1986). O seu aspeto pode ser alterado pela formação de depÓsitos de fibrina (coloração esbranquiçada) ou de placas siderÓticas (cor de ferrugem), sendo esta alteração considerada fisiolÓgica (Bjorling, 2014). A sua consistência é bastante firme, sobretudo quando contraÍdo, devido à sua estrutura trabecular densa (Bezuidenhout, 2013).

Geralmente estÁ localizado no quadrante cranial esquerdo do abdÓmen (Dyce, Sack & Wensing, 2010), paralelo à grande curvatura do estÓmago (Bezuidenhout, 2013), estando suspenso pelos ligamentos frenoesplénico e gastroesplénico (Dyce et al, 2010; Bezuidenhout, 2013; Bjorling, 2014). A sua posição depende do volume de sangue, e da dimensão e posicionamento dos outros Órgãos abdominais (Fossum, 2007), em particular da repleção gÁstrica: quando o estÓmago estÁ vazio, o baço estÁ cranial ao arco costal esquerdo; já se o estÓmago estÁ muito distendido, o baço é deslocado totalmente no flanco e pode alcançar a entrada da cavidade pélvica (Bezuidenhout, 2013). O seu tamanho também é variável, aumentando quando se encontra relaxado, isto é, quando a estimulação adrenérgica é mínima; ou diminuído, devido à contração, como acontece em situações de *stress* (Bjorling, 2014).

É um órgão falciforme, longo e estreito (Sisson, 1986), assemelhando-se a uma língua, ligeiramente constricto na zona medial. Em secção transversal é triangular, apresentando duas extremidades, duas superfícies e dois bordos (Richter, 2012; Bezuidenhout, 2013). A extremidade dorsal é arredondada e em forma de cunha (Bezuidenhout, 2013). Encontra-se ventralmente à extremidade vertebral da última costela e ao processo transversal da 1ª vértebra lombar (Sisson, 1986), entre o pilar esquerdo do diafragma, o fundo gástrico e o pólo cranial do rim esquerdo. Devido à posição relativamente fixa do rim esquerdo, a posição desta parte do baço é menos variável. A extremidade ventral é mais variável, tanto em posição, como em forma (Bezuidenhout, 2013). Quando o baço está contraído ao máximo, localiza-se por baixo do arco costal. Ao invés, quando está distendido ao máximo, não só a maior parte do órgão se estende além da caixa torácica, como também a extremidade ventral cruza a linha medioventral, para atingir o lado direito sob as cartilagens costais, sendo possível palpá-lo através da parede abdominal (Dyce et al., 2010). Também dependendo do volume do estômago, a extremidade ventral do baço, pode alcançar qualquer posição, desde o bordo caudal do esterno até um plano transversal caudal ao umbigo. A extremidade ventral é aproximadamente duas vezes mais larga que a extremidade dorsal. A superfície mais longa do baço é a lateral. É ligeiramente convexa transversalmente (Bezuidenhout, 2013) e cobre o flanco esquerdo, contactando (numa sequência dorsoventral) com o diafragma, a arcada costal e os músculos abdominais (Dyce et al., 2010). A superfície visceral é côncava, estando dividida pelo hilo esplênico (no qual passam nervos, vasos e onde se fixa o omento maior), numa faixa cranial que contacta com o estômago e numa faixa caudal que contacta com o rim esquerdo e intestino (Sisson, 1986; Dyce et al., 2010). Os bordos cranial e caudal têm contornos finos e irregulares, podendo conter fissuras superficiais ou profundas (Bezuidenhout, 2013).

1.2. Tecido esplênico

O baço é constituído por uma cápsula rica em fibras musculares elásticas e lisas, grandes trabéculas fibromusculares e pelo parênquima, que consiste na polpa vermelha e branca (Bezuidenhout, 2013). Assim, cápsula, trabéculas e fibras reticulares da polpa formam uma estrutura de suporte tridimensional que fornece alguma rigidez ao baço (Junqueira & Carneiro 2004; Press & Landsverk, 2006). A cápsula esplênica é revestida por uma camada de mesotélio derivada do peritoneu (Banks, 1993; Cesta, 2006; Press & Landsverk, 2006) e é composta por duas camadas: uma de tecido conjuntivo denso irregular e outra de fibras elásticas e músculo liso (Cesta, 2006; Press & Landsverk, 2006). Emite trabéculas, compostas por colagénio, fibras elásticas e células musculares lisas, que penetram no parênquima do órgão, estendendo-se desde a cápsula até ao hilo (onde se tornam mais espessas, pois reúnem-se às dobras do peritoneu) e que determinam o grau de variação

fisiológica que pode ocorrer no volume do órgão (Banks, 1993; Cesta, 2006; Press & Landsverk, 2006; Dyce et al., 2010). Nelas correm artérias, veias, vasos linfáticos e nervos (Cesta, 2006; Press & Landsverk, 2006).

O parênquima esplênico divide-se em polpa branca e polpa vermelha (Ellenport, 1986; Elmore, 2006; Peleteiro, Marcos, Santos, Correia, Pissara & Carvalho, 2011). A primeira compreende os nódulos linfáticos, as bainhas periarteriais (BPALs) e a zona marginal (Cesta, 2006; Elmore, 2006). A polpa branca apresenta uma estrutura reticular semelhante à encontrada na polpa vermelha, assim como linfócitos, macrófagos, células dendríticas, plasmócitos, arteríolas e capilares (Cesta, 2006). Os nódulos linfáticos, com propriedades linfogénicas e fagocitárias, relacionam-se intimamente com as artérias esplénicas (Ellenport, 1986) e como têm geralmente menos do que 1 mm de diâmetro não são visíveis macroscopicamente (Bezuidenhout, 2013). Nos seus centros germinativos, ocorre a estimulação antigénica (Cesta, 2006). Acumulações densas de células linfóides, em torno das arteríolas foliculares, formam as BPALs (Peleteiro et al., 2011), um importante local de formação de plasmócitos (Cesta, 2006). As BPALs ainda se dividem em BPALs internas e externas. As principais células dos nódulos linfáticos são os linfócitos B e as das bainhas periarteriais são os linfócitos T (Junqueira & Carneiro, 2004; Otero, Pérez, Villamandos, Martinez, Campilho & Alvarez, 2004). A polpa vermelha é o maior constituinte do parênquima esplênico e é composta por cordões esplénicos ou cordões de Billroth, (que se fundem gradualmente com o tecido da polpa branca) e por sinusóides venosos (intimamente ligados às veias) (Cesta, 2006; Elmore, 2006). Os cordões de Billroth preenchem os espaços intervasculares entre os sinusóides esplénicos e são constituídos por uma rede de fibras reticulares (Otero et al., 2004), células reticulares, linfócitos, células hematopoiéticas, bem como por plasmócitos e plasmoblastos que migram a partir dos nódulos linfáticos e das PALS externas após diferenciação antigénica. Nos espaços intervasculares existem células sanguíneas, incluindo eritrócitos, granulócitos e células mononucleares circulantes (Cesta, 2006; Peleteiro et al., 2011). As células reticulares, também designadas por miofibroblastos, desempenham um papel importante na contração esplénica. Os sinusóides venosos são revestidos por uma rede descontínua de células endoteliais assentes numa membrana basal entre as células endoteliais e as fibras reticulares da polpa vermelha. As artérias penicilares e os capilares arteriulares também estão localizados na polpa vermelha, embora sejam mais difíceis de identificar microscopicamente. Vários pigmentos podem ser identificados na polpa vermelha, sendo um achado comum a presença de depósitos de hemossiderina e ferritina (uma vez que o ferro proveniente da hemoglobina de eritrócitos fagocitados é convertido em hemossiderina para armazenamento no baço) e, menos frequentemente, de lipofuscina (pigmento resultante da oxidação dos lípidos) (Cesta, 2006). A zona marginal separa a polpa branca da vermelha. É composta por seios marginais, que são canais anastomosados que recebem os capilares da polpa branca e alguns da polpa vermelha. Nos seios marginais

predominam linfócitos, macrófagos e células dendríticas que retêm e processam os antígenos em circulação, iniciando a resposta imunitária (Junqueira & Carneiro, 2004; Press & Landsverk, 2006). Esta zona é vascularizada por um ramo da arteríola central da polpa branca, a partir da qual os linfócitos atingem o baço e os antígenos sanguíneos são transportados por células dendríticas até às bainhas linfóides periarteriais para apresentação aos linfócitos T (Cella, Sallusto & Lanzavecchia, 1997; Fry & McGavin, 2007).

1.3. Circulação e inervação esplênica

Os principais vasos sanguíneos do baço são a artéria esplênica, que tem origem na artéria celíaca, e a veia esplênica que drena para a veia gastroesplênica, drenando esta na veia porta hepática (Bezuidenhout, 2013). Estudos demonstraram que tanto o suprimento esplênico arterial como a drenagem venosa do baço têm dois segmentos, um dorsal e um ventral, sem conexão entre si (Gupta, Gupta & Gupta, 1978; Gupta, Gupta & Gupta, 1982).

A artéria esplênica (geralmente com mais de 2 mm de diâmetro) corre paralela à veia esplênica ao nível da extremidade dorsal do baço (Dyce et al., 2010), dividindo-se em 3 a 5 ramificações principais quando atravessa o omento em direção ao terço ventral do órgão. Antes de chegar ao baço, a primeira ramificação dirige-se para o pâncreas onde assegura o aporte sanguíneo do lobo esquerdo deste órgão, os outros 2 ramos dirigem-se para a metade proximal do baço onde enviam entre 20 a 30 ramificações esplênicas. Os ramos continuam-se pelo ligamento gastroesplênico até à grande curvatura gástrica, onde originam as pequenas artérias gástricas, que irrigam a região do fundo gástrico e ainda a artéria gastroepiplóica esquerda, responsável pela vascularização da grande curvatura gástrica. Os restantes ramos garantem o aporte sanguíneo ao ligamento esplenocólico e omento maior (Fossum, 2007). Os vasos gastroepiplóicos esquerdos têm origem no centro do hilo e atravessam a curvatura maior do estômago no interior do ligamento gastroesplênico (Dyce et al., 2010).

Os ramos da artéria esplênica ao atravessarem a cápsula, na zona hilar, seguindo as trabéculas conjuntivas, passam a designar-se artérias trabeculares, que se ramificam sucessivamente diminuindo progressivamente o seu diâmetro. Ao atingirem cerca de 0,2 mm de diâmetro as artérias deixam as trabéculas e penetram no parênquima esplênico, sendo as suas paredes envolvidas por bainhas linfóides periarteriais, passando a chamar-se artérias centrais (Bacha & Bacha, 2012; Bezuidenhout, 2013). No entanto, em algumas zonas surgem nódulos linfáticos formados por espessamentos da bainha linfóide perdendo a artéria a sua posição central. Ao longo do seu trajeto através da polpa branca, a artéria envia vários ramos colaterais que irrigam o tecido linfóide que a envolve, dirigindo-se então para a zona marginal onde terminam (Junqueira & Carneiro, 2004; Otero et al., 2004). O

calibre das artérias centrais diminui ao longo do trajeto, até ao ponto em que se ramificam bruscamente em 4 a 6 vasos designados de arteríolas peniciladas (Otero et al., 2004; Bacha & Bacha, 2012; Bezuidenhout, 2013). Ao atingir a polpa vermelha cada arteríola volta a ramificar-se em 2 a 3 capilares que podem apresentar um espessamento formado pela bainha macrofágica periarterial (Otero et al., 2004), composta por macrófagos, células reticulares e linfócitos e que passa a designar-se de elipsóide (Press & Landsverk, 2006; Bacha & Bacha, 2012; Bezuidenhout, 2013). Depois, segue-se uma rede capilar arterial, que conduz o sangue até aos sinusóides venosos, sendo a forma como esta ligação ocorre ainda controversa, existindo 3 teorias (Press & Landsverk, 2006; Bacha & Bacha, 2012). A mais aceite, no caso do cão, é a “Teoria Aberta” (Peleteiro et al., 2011), que propõe que os capilares abrem para os espaços entre as células reticulares da polpa vermelha e o sangue entra nos seios venosos através de descontinuidades nas suas paredes (Otero et al., 2004; Press & Landsverk, 2006). O fluxo de sangue, através da polpa, é controlado pela contração e relaxamento rítmico de grupos de arteríolas ou arteríolas isoladas (Bjorling, 2014). Já a “Teoria Fechada”, defende que os capilares terminais se dilatam, formam uma ampola e terminam diretamente nos seios esplénicos. Existe ainda outra teoria que defende a existência de ambas as circulações, dependente do estado fisiológico. Quando o baço se encontra distendido, os espaços entre as células endoteliais aumentam, permitindo a passagem do sangue para fora dos capilares terminais atingindo os seios. Em caso de contração esplénica, as células dos seios venosos formam uma união contínua com os capilares terminais (Otero et al., 2004; Press & Landsverk 2006; Fry & McGavin, 2007). Após a passagem do sangue nos seios venosos pós-capilares, o sangue flui para as veias da polpa. Estas fundem-se formando as veias trabeculares, que drenam nas veias do hilo, tributárias da veia esplénica (Otero et al., 2004).

O baço possui vasos linfáticos eferentes (que seguem as grandes artérias), mas não aferentes. Os vasos linfáticos, que têm origem na polpa branca, só estão presentes na cápsula e trabéculas e drenam para os linfonodos esplénicos (Dyce et al., 2010).

A inervação do baço é assegurada principalmente por fibras nervosas simpáticas (axónios não mielinizados pós-ganglionares), mas também por fibras nervosas parassimpáticas, provenientes do plexo celíaco e nervo vago respetivamente (Bjorling, 2014). As fibras nervosas esplénicas atravessam a cápsula esplénica, seguindo as trabéculas e os vasos esplénicos da polpa. No plexo esplénico existem umas quantas fibras sensoriais (Ellenport, 1986). Existe também um número considerável de recetores alfa-adrenérgicos que controlam a contração e o relaxamento esplénico (Bjorling, 2014). Os axónios adrenérgicos não mielinizados inervam as fibras e células reticulares da polpa vermelha (Otero et al., 2004).

1.4. Função esplénica

O baço é um órgão funcionalmente diversificado, com um papel ativo na vigilância imunitária e na hematopoiese. As funções mais importantes incluem a filtração de microrganismos e partículas antigénicas a partir do sangue, a síntese de IgG e citocinas da via do complemento, a maturação de eritrócitos recém-formados, o armazenamento de eritrócitos e plaquetas, e a remoção de eritrócitos anormais e senescentes (Richter, 2012). Desempenha ainda um papel no metabolismo lipídico (Malagó, Reis, Araújo & Andreollo, 2008), no armazenamento do Fator VIII da coagulação, na regulação da enzima conversora de angiotensina, no metabolismo do ferro, e na modulação dos níveis de norepinefrina (Mahoney, 2011). Contudo, o baço não é essencial para a vida ou até mesmo para a saúde, uma vez que a maioria das suas funções são realizadas por outros tecidos aquando da sua ausência (Bezuidenhout, 2013).

1.4.1. Hematopoiese

O baço é considerado um órgão hematopoiético, participando na eritropoiese, granulocitopoiese e trombocitopoiese. A principal atividade hematopoiética do baço em animais adultos é a linfopoiese. Em contraste, a eritropoiese é a principal função do baço fetal (Press & Landsverk, 2006), até que a medula óssea assuma essa responsabilidade. No entanto, nos animais adultos o baço mantém o seu potencial hematopoiético, podendo esta capacidade ser ativada quando necessário, produzindo eritrócitos, granulócitos e megacariócitos, como por exemplo, na resposta a doenças infiltrativas da medula óssea ou aquando de um aumento da destruição de glóbulos vermelhos (GVs) periféricos (Richter, 2012). Segundo Cesta (2006), o tecido hematopoiético está presente e ativo no baço do cão em condições patológicas como neoplasia, inflamação e anemia grave e prolongada, podendo no entanto também estar presente na ausência de doença. Em situações em que o tecido hematopoiético seja predominantemente mielóide, pode ser aplicado o termo hiperplasia mielóide (Richter, 2012).

O baço é responsável pela maturação final dos GVs antes da sua libertação para a circulação sanguínea. Após a produção na medula óssea, os GVs passam vários dias no baço, onde o material intracelular é removido, a membrana celular é moldada para formar um disco e o tamanho das células é reduzido (Richter, 2012).

O baço assume-se ainda como o principal órgão destruidor de eritrócitos (Banks, 1993; Junqueira & Carneiro, 2004) permitindo a conservação do ferro para a sua reutilização na síntese de hemoglobina. Os GVs danificados ou senis são removidos da circulação por uma variedade de razões: células inflexíveis como esferócitos ou acantócitos são incapazes de se deformar adequadamente para passar através dos espaços estreitos dos cordões esplênicos e das fendas interendoteliais dos seios venosos ou das vénulas da polpa vermelha e, por isso, são fagocitados pelas células do sistema mononuclear fagocitário (Press & Landsverk, 2006); eritrócitos cobertos por imunoglobulinas ou com bactérias intracelulares também são fagocitados pelos macrófagos. O ferro dos eritrócitos destruídos é armazenado no baço, como ferritina e hemossiderina, até ser transportado para a medula óssea, onde irá ser utilizado na hematopoiese (Richter, 2012).

1.4.2. Função de reserva

O baço desempenha uma importante função de reservatório de eritrócitos e plaquetas, para situações em que o aumento da concentração destes elementos seja necessária (Otero et al., 2004; Press & Lansverk, 2006), variando por isso amplamente o seu peso e tamanho. Pode armazenar 10% a 20% da massa de GVs de um cão (o sangue colhido do seio sinusal esplênico apresenta um hematócrito muito elevado, cerca de 80% a 90%) e 30% da massa de plaquetas. Os GVs circulantes, ao passar pelo baço, são divididos em três "*pools*", dependendo do padrão circulatório. O *pool* rápido corresponde a aproximadamente 90% do sangue que entra no baço e leva menos de 30 segundos a voltar à circulação sistémica. O *pool* intermédio (9% do sangue circulante) leva 8 minutos para atravessar o baço e o *pool* lento (1% do sangue circulante) leva 1 hora. As necessidades fisiológicas medeiam a contração esplênica de forma indireta via recetores de pressão e de forma direta através dos nervos que controlam a musculatura lisa deste órgão. São estes sistemas de autorregulação que permitem que até 98% dos eritrócitos armazenados se movam para o *pool* rápido, reduzindo o tamanho do baço para 25% a 50% do normal (Richter, 2012). Os eritrócitos e as plaquetas são armazenados na polpa vermelha (Press & Lansverk, 2006). Um estudo recente de Horvath et al. (2014) demonstrou que o baço canino parece também armazenar reticulócitos, libertando-os para a circulação em resposta às catecolaminas.

A polpa vermelha é responsável pela remoção de agentes estranhos e de eritrócitos envelhecidos ou alterados, armazenamento de eritrócitos nos seus espaços vasculares, e em certas circunstâncias assume a função hematopoiética (Fry & McGavin, 2007). Os macrófagos presentes na polpa vermelha são bastante ativos na sua capacidade fagocitária, em particular na eritrofagocitose com conseqüente reciclagem do ferro. Os eritrócitos são destruídos nos fagolisossomas dos macrófagos, libertando o grupo heme (após degradação proteolítica da hemoglobina), o qual vai ser catabolizado para biliverdina, monóxido de

carbono e ião ferro, sendo este último libertado ou armazenado como ferritina (proteína citosólica). Para o armazenamento de grandes quantidades de ferro na célula, a ferritina pode ser agregada transformando-se em hemossiderina, a qual constitui um complexo insolúvel de ferritina parcialmente degradada, sendo facilmente observada nos macrófagos da polpa vermelha. O ferro pode ser libertado dos macrófagos como ferritina ou sob outras formas de baixo peso molecular, ligando-se à transferrina plasmática, que funciona como uma proteína transportadora (Mebius & Kraal, 2005).

1.4.3. Função imunológica

O baço é o maior órgão linfóide secundário do corpo (Fry & McGavin, 2007) apresentando a maior concentração de tecido linfóide do organismo da espécie canina e produzindo linfócitos que entram na circulação sanguínea. Além de fornecer a base para o desenvolvimento imunológico fetal, o baço é o maior produtor de células B, células T e IgM (Richter, 2012), produzindo também opsoninas (Bjorling, 2014).

A sua estrutura histológica permite um contato íntimo entre o sangue e as células imunologicamente ativas, representando assim um importante órgão de defesa contra agentes veiculados no sangue circulante, desempenhando um importante papel na formação de anticorpos (Banks, 1993; Junqueira & Carneiro, 2004). O baço é particularmente eficaz em filtrar microrganismos a partir do sangue. Os antígenos, apresentados ao baço, quer na forma intra ou extracelular, são captados por macrófagos na zona marginal e nos sinusóides da polpa vermelha (Cella et al., 1997; Richter, 2012). Os macrófagos transportam os antígenos para os folículos linfáticos da polpa branca, sendo esta responsável pelo desenvolvimento da resposta imunitária, com produção de linfócitos B e de plasmócitos, cujo objetivo é a produção de anticorpos e células de memória (Fry & McGavin, 2007). Simultaneamente à apresentação antígeno aos macrófagos esplênicos inicia-se o aprisionamento linfocítico, que consiste na inibição da saída de linfócitos dentro do baço. Isto conduz ao aumento do número de linfócitos no local de acumulação do antígeno, maximizando a resposta imunológica. Durante alguns dias, desde a apresentação antígeno, estes linfócitos ativados migram do folículo principal para a polpa vermelha e zona marginal, onde ocorre a maior produção de anticorpos. O baço também contribui significativamente para as defesas da imunidade imediata, através da produção de IgM, em resposta ao antígeno. Mediadores adicionais no baço melhoram a fagocitose realizada pelos neutrófilos e ativam a via do complemento. O baço também é responsável pela remoção de plaquetas e eritrócitos envolvidos por IgG, como nos casos de trombocitopenia imunomediada e anemia hemolítica imunomediada (Richter, 2012). É na polpa branca que ocorre a fagocitose de antígenos presentes na circulação sanguínea e apresentação dos mesmos aos linfócitos T, promovendo a ativação de linfócitos T e B bem como a produção

de anticorpos, os quais deixam o baço através dos vasos linfáticos eferentes (Fry & McGavin, 2007). Contudo, também a polpa vermelha desempenha um papel importante na produção de anticorpos, pois é o local onde os plasmoblastos e plasmócitos podem ser encontrados. Os plasmoblastos migram para a polpa vermelha após a diferenciação para antígenos específicos nos folículos linfáticos da polpa branca, não sendo ainda a sua localização anatômica exata e as interações celulares envolvidas na retenção destas células completamente conhecidas (Mebius & Kraal, 2005).

2. Abordagem Diagnóstica da Doença Esplénica

2.1. Abordagem diagnóstica

As alterações esplénicas, em particular a esplenomegália, podem ser detetadas durante o exame físico, por palpação, ou através de um exame imagiológico (radiografia, ecografia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética abdominal). Embora possa ser identificada durante a palpação, a extensão do aumento esplénico não pode ser avaliada de forma fidedigna com base apenas no exame físico. A diferenciação entre esplenomegália localizada (lesões nodulares ou massas esplénicas) e esplenomegália difusa (aumento uniforme do baço) ajuda a limitar o número de potenciais diagnósticos. A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e a punção não aspirativa por agulha fina (PNAAF) permitem a recolha de uma amostra para análise citológica que pode fornecer o diagnóstico final ou caracterizar o tipo de inflamação presente (Morais et al., 2010). Contudo, o diagnóstico definitivo só é possível com biópsia e avaliação histopatológica (Couto, 2014).

2.1.1. Manifestação clínica

Os sinais clínicos estão geralmente relacionados com a distensão abdominal devido a uma massa, ao aumento esplénico generalizado ou a uma hemorragia intraabdominal (Morais et al., 2010). Os sinais referidos pelos proprietários de cães com alterações esplénicas são geralmente vagos e inespecíficos, sendo que estes podem apenas observar um aumento assintomático do volume abdominal ou até referir a ocorrência de morte súbita (Gomaa, Samy, Kramer, Omar & Nefissa, 2010). Além disto, os sinais podem estar associados a uma doença subjacente. Os sinais mais comuns incluem vômitos, diarreia, anorexia, fraqueza, colapso, distensão abdominal, perda de peso e poliúria-polidipsia (PU/PD). A PU/PD é relativamente comum em cães com esplenomegália marcada, em particular naqueles com torção esplénica. Embora o mecanismo não seja claro, a polidipsia psicogénica provocada pela dor abdominal e distensão dos recetores de estiramento esplénico pode contribuir para

a patogénese. Nestes cães a esplenectomia resulta, geralmente, na rápida resolução dos sinais (Couto, 2014; Morais et al., 2010).

O sinal clínico mais fidedigno de doença esplénica é a esplenomegália palpável, apresentando-se este órgão como uma estrutura plana orientada dorsoventralmente no quadrante abdominal anterior esquerdo. No entanto, nem todas as esplenomegalias são patológicas e deve-se ter em conta que a repleção gástrica determina até que ponto o baço normal é palpável, sendo no período pós-prandial mais facilmente identificável. Existem variações no tamanho do baço consoante a raça: o Cão de Pastor Alemão tem geralmente um baço maior; noutras raças como por exemplo, Cocker Spaniel e Galgos, o baço está localizado mais caudalmente e durante a palpação pode confundir-se com um baço aumentado. Também nos cachorros o baço é facilmente palpável. Além disto, é importante lembrar que nem todas as esplenomegalias são palpáveis. As características da consistência esplénica à palpação também podem variar, podendo o baço ser liso ou irregular (Couto, 2014).

O hemoabdómen, líquido livre abdominal com um hematócrito de 10 a 15 % ou superior, é uma das manifestações clínicas mais comuns da doença esplénica. As causas podem ser iatrogénicas (p.e, causado por uma abdominocentese), traumáticas (p.e, atropelamento, torção ou hematoma esplénico roturado), secundário a coagulopatias ou a doença esplénica espontânea (Pintar, Breitschwerdt, Hardie & Spaulding, 2003; Aronsohn, Dubiel, Roberts & Powers, 2009; Lux, Culp, Mayhew, Tong, Rebhun & Kass, 2013). Coágulos ou plaquetas na amostra significam que a hemorragia é iatrogénica ou que no momento da colheita a hemorragia é perto do local da abdominocentese. Hemorragias espontâneas em cães mais velhos são muitas vezes resultado de uma neoplasia hemorrágica (p.e., hemangiossarcoma (HSA)) (Couto, 2014). A rotura de uma massa esplénica com consequente hemoabdómen é mais frequente nas doenças neoplásicas malignas; no entanto pode ocorrer em lesões benignas. Num estudo de Hammond e Pesillo-Crosby (2008) 76% dos cães com hemoabdómen tinham uma neoplasia esplénica maligna e apenas 24% tinham uma lesão benigna. Segundo Pintar et al. (2003) a presença de um hemoabdómen espontâneo agudo está geralmente associada a um mau prognóstico, sendo este ainda mais reservado aquando da presença de uma neoplasia esplénica maligna, em particular o HSA, tendo sido relatada uma taxa de mortalidade de 39%. Aquando da rotura de uma massa esplénica é comum observar-se uma anemia grave (Gomaa et al., 2010). A trombocitopénia pode ser causa ou ser causada pela hemorragia abdominal grave. Além disto, mesmo quando uma coagulopatia é secundária ao hemoabdómen (p.e, por neoplasia), pode tornar-se suficientemente grave para causar hemorragia por si própria. Outros sinais devidos às alterações hematológicas secundárias ao aumento do baço incluem hemorragias espontâneas (petéquias e equimoses) causadas pela trombocitopénia, mucosas pálidas como consequência da anemia e febre seja devida à doença primária ou a infeção

secundária (Couto, 2014). Podem ocorrer letargia e colapso devido a hipovolémia, arritmias ou anemia (Morais et al., 2010).

As taquiarritmias ventriculares parecem ser muito prevalentes em cães com massas esplénicas (p.e, hematoma, HSA ou leiomiossarcoma) (Keys, Rush, de Moraes & Couto, 1993; Knapp, Aronsohn & Harpster, 1993; Marino, Matthiessen, Fox, Lesser & Stamoulis, 1994), especialmente se a massa estiver roturada (Marino et al., 1994; Lux et al., 2013). Têm-se proposto várias causas para as arritmias em cães com massas esplénicas, incluindo a existência de metástases no miocárdio, hipóxia tecidual secundária a anemia e hipovolémia consequentes à libertação local ou sistémica de catecolaminas (Keys et al., 1993). Contudo, independentemente da causa, cães submetidos a esplenectomia são propensos a arritmias durante e após a cirurgia (Marino et al., 1994). Os autores referem ainda que cães com hiperplasia nodular (HN), doença imunomediada sem resposta à terapêutica médica e torção esplénica representaram cerca de 30% dos casos.

2.1.2. Exames laboratoriais

Em cães com esplenomegália deve-se sempre realizar um hemograma e um perfil bioquímico sérico completo. As principais alterações laboratoriais que acompanham as doenças esplénicas estão relacionadas com a doença sistémica subjacente. As alterações nos parâmetros sanguíneos podem ser devidas à doença primária ou à disfunção do baço (Morais et al., 2010). Alterações no hemograma também podem indicar um processo inflamatório sistémico (p.e, leucocitose com neutrofilia com desvio à esquerda e monocitose) ou uma neoplasia hemolinfática (p.e, blastos circulantes no caso do linfoma) (Couto, 2014). A contagem de eritrócitos está geralmente normal ou diminuída, mas pode estar aumentada em pacientes com esplenomegália associada a policitemia *vera* (Watson & Yeats, 1984). Num estudo de Gomaa et al. (2010), a presença de anemia mostrou uma diferença significativa entre cães com neoplasia maligna e benigna. O número de granulócitos e plaquetas pode estar normal, diminuído ou aumentado (Mahoney, 2011). Nos casos em que há hemoabdomen, a diminuição das proteínas plasmáticas totais e/ou a diminuição da contagem de plaquetas são provavelmente consequência da hemorragia grave e não necessariamente biomarcadores confiáveis para prever a malignidade (Hammond & Pesillo-Crosby, 2008). Em certos casos de pacientes com doença esplénica podem ser observados em maior quantidade GVs e glóbulos brancos imaturos, sendo esta alteração designada de síndrome leucoeritoblástica. Isto é, ocorre hematopoiese extramedular (HEM) no baço, pois este mantém a capacidade hematopoiética, mas não mantém os mecanismos inibidores normais sobre a medula óssea, e consequentemente, há libertação de células sanguíneas jovens para a circulação (Morais et al., 2010).

No esfregaço sanguíneo, por vezes, podem ser observados esquizócitos, os quais são

frequentemente indicativos de doença neoplásica esplênica, no entanto, também podem estar associados a lesões esplênicas benignas, assim como a outras doenças não esplênicas (Mahoney, 2011). Num estudo de Johnson, Powers, Withrow, Sheetz, Curtis e Wrigley (1989) foram observados esquizócitos em 23% dos pacientes com tumores esplênicos e apenas em 3% dos cães com doença não neoplásica. Também no esfregaço, em caso de doença infecciosa, o agente pode ser identificado (p.e, babesiose) (Couto, 2014). Certas alterações bioquímicas têm valor diagnóstico em cães com esplenomegália difusa. A hipercalcemia é uma síndrome paraneoplásica que ocorre em aproximadamente 10% a 20% dos cães com linfoma e mieloma múltiplo. Outras alterações incluem a hiperglobulinemia monoclonal (p.e, mieloma múltiplo, linfoma, erliquiose e leishmaniose) e a policlonal (p.e, erliquiose e leishmaniose) (Couto, 2014).

2.1.3. Radiografia abdominal

O baço é normalmente bem visualizado na radiografia abdominal, em particular em projeção ventrodorsal. É possível então, observá-lo na sua totalidade ao longo da parede abdominal esquerda, com bordos distintos e bem demarcados pela gordura intraperitoneal (Larson, 2013). A sua aparência pode variar de forma significativa e tanto o tamanho como a localização são mais variáveis em projeções laterais (Couto, 2014).

Está dividido em três regiões: extremidade proximal (cabeça), corpo e extremidade distal (cauda), embora, na prática, não exista demarcação visível entre elas (Mahoney, 2011; Larson, 2013). A extremidade proximal é relativamente fixa devido ao ligamento gastroesplênico e é comumente vista em projeção ventrodorsal no abdômen cranial esquerdo, caudalmente ao fundo gástrico e cranialmente ao rim esquerdo. Nesta projeção a cabeça do baço assume uma forma triangular (Moraes et al., 2010; Larson, 2013; Couto, 2014). Já a extremidade distal não é fixa, variando a sua posição consideravelmente. O corpo do baço pode estender-se caudalmente, adjacente à parede abdominal lateral esquerda, ou mais medialmente cruzando a linha mediana. Quando isto acontece não é possível observar o baço em todo o seu comprimento, no plano ventrodorsal. Em projeções laterais, a extremidade proximal está localizada caudodorsalmente ao estômago. Na maioria dos cães, a extremidade distal é visualizada como uma opacidade de tecido mole triangular (Larson, 2013) imediatamente caudal e ventral ao piloro ou fígado, colocando-se ao longo da parede abdominal ventral imediatamente caudal ao estômago e sobreposta ao ângulo caudoventral do baço (Baptista, 2010). Este posicionamento anatómico da cauda do baço pode ser alterado quando o estômago se encontra distendido (Moraes et al., 2010). A extremidade distal do baço é muitas vezes mais visível em projeção laterolateral direita (Larson, 2013).

Como já referido, a avaliação radiográfica do tamanho do baço é muito subjetiva, porque o

seu tamanho normal varia em função da raça, idade e nível de atividade do indivíduo, sendo frequente um baço de maior dimensão em raças como os Galgos (Couto, 2014) e em cães jovens e atléticos (Larson, 2013).

As massas esplénicas, embora frequentemente não sejam visualizadas com nitidez devido à presença concomitante de líquido livre abdominal (que muitas vezes as acompanha), provocam deslocamento local das vísceras adjacentes, de acordo com a sua localização. Uma massa localizada no corpo ou na extremidade distal do baço é uma causa muito comum de massa abdominal ventral, visualizando-se, nas projeções laterais, deslocamento dorsal e caudal do jejuno. Em vista ventrodorsal, as massas esplénicas distais podem estar na linha média, à direita ou esquerda desta. Massas na extremidade proximal são menos comuns do que na extremidade distal, e podem deslocar o estômago cranialmente e deslocar caudal, medial e ventralmente o jejuno e o cólon descendente. O rim esquerdo pode também ser deslocado caudalmente (Larson, 2013).

A radiopacidade do baço normal é a de tecidos moles e raramente as lesões esplénicas a alteram (Larson, 2013; Morais et al., 2010). Geralmente, tanto em casos de aumento generalizado como de massas focais, radiograficamente observa-se um efeito de massa (Morais et al., 2010). Pode também ocorrer mineralização como resultado da calcificação distrófica de abscessos, hematomas, granulomas fúngicos e massas neoplásicas (Lamb, Kleine & McMillan, 1991).

Assim, e apesar da radiografia abdominal poder ser útil para restringir a lista de diagnósticos diferenciais, tem muitas vezes limitações (p.e, na maioria dos cães não é possível ver-se o baço na sua totalidade) e pode induzir o clínico a um diagnóstico radiográfico incorreto (Mahoney, 2011).

2.1.4. Ultrassonografia abdominal

A ultrassonografia é uma ferramenta muito eficaz para a avaliação do tamanho, forma e suprimento vascular esplénico, sendo mais sensível do que a radiografia para detetar alterações na forma e marginalização (Morais et al., 2010). Contudo não deve ser alternativa à radiografia abdominal, sendo que na maior parte das vezes os dois exames são complementares (Mahoney, 2011).

A posição anatómica do baço canino permite um bom exame ultrassonográfico, devido à sua posição superficial e ao facto de não existirem estruturas intervenientes que contenham gás (Larson, 2013). Contrariamente ao que acontece na radiografia abdominal, a presença de líquido no interior do abdómen pode melhorar a qualidade do exame ecográfico. O exame ecográfico pode revelar-se bastante demorado nos casos em que muito pouco do órgão original permanece intacto, tendo sido substituído por tecido anormal, sendo assim os diagnósticos presuntivos feitos por exclusão dos órgãos normais um a um (Mahoney, 2011).

Como o baço pode estar envolvido em muitas doenças e os sinais clínicos são geralmente inespecíficos, a sua avaliação completa deve fazer parte de qualquer ultrassonografia (US) abdominal de rotina. Deve ser dada atenção especial a animais que apresentem hemoabdômen, esplenomegália palpável (ou radiograficamente evidente), história de traumatismo abdominal, cães de peito profundo com sinais vagos que incluam desconforto abdominal, pacientes com HSA noutra localização, casos de mastocitomas com suspeita de metastização ou grau histopatológico em que tal possa ocorrer. Já a ultrassonografia com *Doppler* é indicada em cães com suspeita de torção esplénica e em qualquer doente com uma coagulopatia ou predisposição para a mesma (Mahoney, 2011).

Os principais critérios para caracterização das doenças esplénicas em cães são as alterações na forma e ecogenicidade (Morais et al., 2010). Contudo, deve-se ter em consideração que as alterações no tamanho, forma e ecogenicidade podem representar uma resposta normal do órgão às suas funções, podendo essas alterações ser indistinguíveis de processos associados à doença (Mahoney, 2011). Não há um critério objetivo para avaliar o tamanho normal do baço em cães, sendo essencialmente baseado na experiência do ecografista (Larson, 2013; Hetch & Mai, 2015). O comprimento total do órgão, o arredondamento das suas margens e a evidência de deslocamento intestinal são os critérios utilizados para avaliar a existência de esplenomegália (Morais et al., 2010), todavia, em certos casos, a radiografia pode demonstrar melhor o deslocamento das vísceras adjacentes (Mahoney, 2011). Também em cães de raça Cão de Pastor Alemão é frequente observar-se uma esplenomegália fisiológica acompanhada de dilatação moderada dos vasos sanguíneos (Scholz & Lüerssen, 2000; Moraes et al., 2010). Uma verdadeira diminuição do tamanho do baço (microesplenia) pode ser observada em casos de hemorragia profusa e anemia aguda devido a contração esplénica (Morais et al., 2010).

Ao longo de todo o seu parênquima o baço tem uma ecotextura fina e granular, relativamente homogénea (Figura 1). Em muitos cães o parênquima é ligeiramente mais ecogénico do que o parênquima hepático, porém esta relação é variável e a presença de alterações não significam necessariamente doença. O parênquima esplénico é geralmente mais ecogénico do que o córtex renal e é rodeado por uma cápsula fina hiperecótica (Figura 1), apenas visível quando a cápsula e o feixe do ultrassom estão em ângulo reto (Mahoney, 2011; Hecht & Mai, 2015). Por vezes, observa-se uma porção ou o baço dobrado sobre si mesmo, não tendo nenhum destes achados significado clínico (Morais et al., 2010).

Aquando da entrada da artéria esplénica no baço, as suas ramificações não podem ser visualizadas, a menos que seja utilizada ultrassonografia com *Doppler* de cor. Já as ramificações internas da veia esplénica podem ser facilmente visualizadas, como estruturas tubulares anecóicas que drenam para o hilo (Figura 1) (Hecht & Mai, 2015). Daqui a veia esplénica drena para a veia porta. Em certas doenças esplénicas, é frequente observar-se os vasos sanguíneos esplénicos dilatados (Scholz & Lüerssen, 2000). Ocasionalmente

podem ser vistas em torno dos ramos da veia esplênica (ao longo do hilo) invaginações

Figura 1 – Cão de raça indeterminada (6 anos). Baço com aparência ultrassonográfica normal (imagem original).

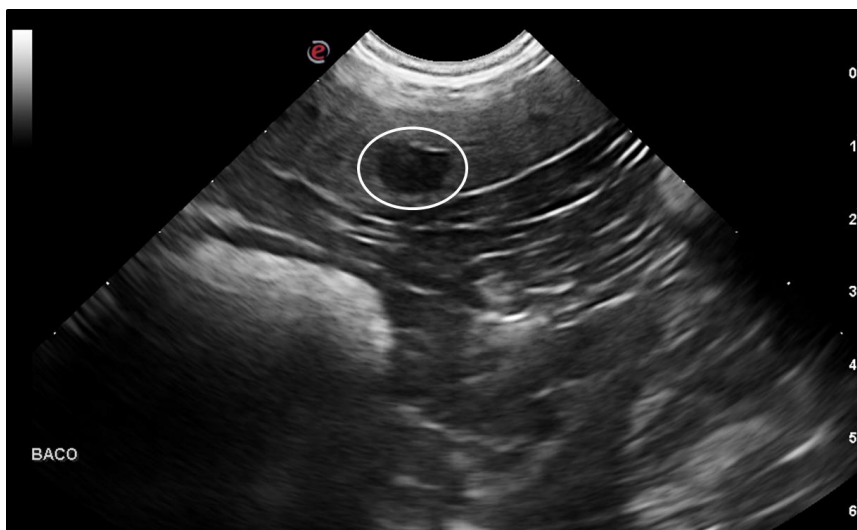
hiperecóicas (invaginações capsulares). Estas são mielolipidoses que não têm significado clínico (Mahoney, 2011).



Legenda – Observa-se o corpo e parte da cauda do baço, o hilo esplênico (círculo branco) e a cápsula esplênica (seta branca).

Tanto um processo inflamatório, como uma neoplasia infiltrativa, são consideradas doenças esplênicas parenquimatosas difusas. São vários os processos que provocam inflamação esplênica como HEM, hiperplasia linfóide, doença inflamatória crônica, doenças imunomediadas, doenças bacterianas, fúngicas ou parasitárias e traumatismo abdominal. Nestes casos, o baço pode aumentar de tamanho, como apresentar uma ecogenicidade normal ou alterada (Morais et al., 2010). As doenças do parênquima focal são em maior número (abscessos esplênicos, neoplasias, HN, HEM e enfarte esplênico), sendo importante realçar que a doença nodular é facilmente detetada na cauda e no corpo do baço (Figura 2), contrariamente ao que acontece na extremidade proximal uma vez que esta se encontra, muitas vezes no interior da caixa torácica, exigindo um exame mais rigoroso com abordagem intercostal (Morais et al., 2010).

Figura 2 – Boxer (7 anos). Nódulo esplênico no corpo do baço (imagem original).



Legenda – Observa-se o corpo do baço e a presença de um nódulo hipoeecóico (círculo branco).

Exclusivamente com base na ultrassonografia as lesões benignas (p.e, hematoma, enfarte, abscesso ou hemangioma) não podem ser diferenciadas das malignas, bem como estas últimas diferenciadas entre si (p.e, HSA, outros sarcomas, linfomas ou metástases) (Gomaa et al., 2010). Contudo, certos achados ecográficos, apesar de não serem patognomônicos, são mais frequentes e característicos de determinadas lesões. Ballegeer et al. (2007) afirmam que a presença de múltiplos nódulos distintos hipoeecóicos de aparência miliar é frequentemente associada a lesões malignas (p.e, linfoma); quanto mais generalizada e maior o número de lesões, maior a suspeita de doença maligna (Ballegeer et al., 2007; Mahoney, 2011); a presença simultânea de hemoabdômen é um forte indicador de tumor maligno (em particular de HSA) (Mahoney, 2011). Portanto, podemos afirmar que a ultrassonografia abdominal ajuda a obter informações importantes que podem levar ao diagnóstico definitivo ou, mais frequentemente, a restringir a lista de diagnósticos diferenciais obtidos pela história clínica, exame físico e outros exames complementares prévios de diagnóstico (Gomaa et al., 2010), não só pela observação do baço, mas também de outros órgãos abdominais (p.e, fígado e linfonodos). No entanto, devido à aparência inespecífica dos vários processos que podem acometer o baço e, no caso particular do fígado, órgão que sofre maioritariamente metastização de origem esplênica, a sua avaliação ecográfica pode ser incompleta devido à impedância provocada pelas costelas ou pelo gás do lúmen gástrico, além de que, por vezes não é visível em todo o seu comprimento (Irausquin et al.,

2008). Assim e apesar da ultrassografia em modo-B ser muito sensível para a detecção de lesões esplênicas, a sua especificidade é baixa, e por isso tem-se cada vez mais procurado utilizar outros exames imagiológicos complementares. Técnicas de imagem avançadas, tais como ultrassonografia com contraste endovenoso (UCCE) (Ohlerth et al., 2008; Ivancic, Long & Seiler, 2009), Tomografia Computarizada (TC) (Fife, Samii, Drost, Mattoon & Hoshaw-Woodard, 2004) e Ressonância Magnética (RM) (Clifford et al., 2004) têm sido úteis na distinção de lesões malignas e benignas em estudos preliminares (Thamm, 2012). De qualquer forma, está indicado na maioria dos casos proceder à recolha de uma amostra (por punção ou biópsia) para avaliação citológica ou preferencialmente, histológica, e assim chegar a um diagnóstico definitivo (Morais et al., 2010; Mahoney, 2011).

2.1.5. Ultrassonografia com contraste endovenoso

O desenvolvimento de meios de contraste ecográfico associado ao progresso dos equipamentos ecográficos permitiu ultrapassar algumas das limitações apresentadas pela ultrassonografia convencional em modo-B, possibilitando, entre outras coisas, a observação da microvasculatura do parênquima esplênico (Görg, 2007).

Uma modalidade adicional de ultrassonografia para a avaliação de nódulos focais e doenças vasculares esplênicas é a ultrassonografia com constraste endovenoso (IV) (Ohlerth, Rüefli, Poirier, Roos & Kaser-Hotz, 2007). Os agentes de contraste utilizados são esferas de gás inerte encapsuladas num lipossoma, injetadas por via endovenosa, pequenas o suficiente (3 a 5 µm de diâmetro) para passar, através da circulação pulmonar, sem risco de causar embolia (Morais et al., 2010). Estas microbolhas comportam-se como refletores com efeito de dispersão e, uma vez que os gases apresentam uma impedância acústica muito diferente da do sangue e dos tecidos, este meio de contraste vai desempenhar um bom papel enquanto refletor com efeito de dispersão (Ohlerth et al., 2007). Estudos preliminares indicam que os agentes de contraste ultrassonográficos podem também ajudar a diferenciar entre nódulos malignos e benignos, através das diferenças no suprimento sanguíneo (Ohlerth et al., 2008; Rossi, Leone, Vignoli, Laddaga & Terragni, 2008). Por exemplo, os HSAs têm muito má perfusão geral, com vasos periféricos distintos. Este padrão de perfusão foi observado em massas de HSA no fígado, pulmão, peritoneu e baço. No fígado os nódulos metastáticos têm um *wash-in* e *wash-out* mais rápido, em comparação com o fígado normal ou com um nódulo benigno (Ivancic, Long & Seiler, 2009). Já os nódulos hiperplásicos esplênicos benignos geralmente têm uma boa perfusão (Morais et al., 2010). Apesar de estudos recentes em humanos terem demonstrado uma eficácia semelhante da UCCE em relação à TC na detecção de metástases hepáticas (Dietrich et al., 2006; Leen, Ceccotti, Kalogeropoulou, Angerson, Moug & Horgan, 2006; Quiaia, D'Onofrio, Palumbo, Rossi, Bruni & Cova, 2006), até agora os resultados dos estudos em medicina veterinária

ainda são algo limitados sendo necessários mais estudos para avaliar plenamente o seu valor (Ivancic et al., 2009; Mahoney, 2011).

2.1.6. Tomografia Computorizada e Ressonância Magnética

A TC abdominal é considerada uma ferramenta de diagnóstico útil para avaliar o baço em cães, uma vez que permite observar o baço por completo, incluindo aqueles em que é particularmente difícil de obter uma imagem da extremidade proximal por US (Mahoney, 2011). Contudo, tanto a TC como a RM não são amplamente utilizadas para avaliação de pacientes com doença esplênica, uma vez que são exames complementares dispendiosas e porque a radiografia e a ultrassonografia convencional são boas alternativas como abordagem imagiológica (Wisner & Zwingenberger, 2015). Muitas das lesões esplênicas são identificadas em estudos torácicos e abdominais destinados a outros fins. Algumas dessas lesões podem ser achados acidentais, enquanto que outras podem representar a chave para a doença primária (Wisner & Zwingenberger, 2015).

A TC abdominal para avaliação esplênica está indicada para estadiamento tumoral e em animais com alteração abdominal aguda em que se suspeite de doença esplênica traumática, vascular ou inflamatória. Para caracterização da doença esplênica difusa (tanto em caso de doença inflamatória como neoplásica infiltrativa), a TC é pouco precisa, uma vez que as características observadas nas imagens, podem ser inespecíficas e o diagnóstico pode geralmente ser feito por US com punção ou biópsia. Um exemplo, é o caso do linfoma que tanto a TC como a RM muito pouco provavelmente proporcionam um diagnóstico definitivo em pacientes veterinários (Feeney et al., 2013). No entanto, a tomografia computadorizada por emissão de positrões (TEP-TC) tem demonstrado ser promissora na detecção de lesões metabolicamente ativas secundárias a neoplasias esplênicas de células redondas (Ballegeer, Hollinger & Kunst, 2013). Isto pode ser particularmente benéfico como forma de monitorização da resposta à terapêutica (Wisner & Zwingenberger, 2015). Em cães com hemoabdómen não estabilizado, secundário a traumatismo, a TC deve ser considerada para diagnóstico pré-cirúrgico quando se suspeita de fratura do parênquima, pois esta não pode ser verificada utilizando-se outros meios imagiológicos. Tem também sido investigada em cães a sensibilidade deste exame para diferenciar lesões esplênicas malignas de benignas. Segundo os resultados de Fife et al. (2004) é um exame imagiológico útil para a avaliação de massas esplênicas focais, devido à diferença significativa nas características de imagem (unidade *Hounsfield*) das massas malignas e não malignas. Deve ter-se em atenção que muitas das massas esplênicas malignas são hemorrágicas, resultando na formação simultânea de um hematoma, complicando ainda mais o diagnóstico (Wisner & Zwingenberger, 2015).

Num estudo de Clifford et al. (2004) observou-se que a RM teve uma precisão de 94% na

identificação de doença maligna *versus* benigna, no baço e fígado de cães. Em imagens de RM as lesões metastáticas são: T1 (hipointensas) ou T2 (hiperintensas) em imagens contrastadas (Clifford et al., 2004), sendo estas as características que permitem a diferenciação entre doenças malignas e benignas (Elsayes, Narra, Mukundan, Lwi, Menias & Heiken, 2005).

2.1.7. Análise citológica e histopatológica

Como se sabe, raramente o diagnóstico definitivo de doenças esplénicas é possível apenas com base na história, exame físico, exames laboratoriais e imagiológicos (Morais et al., 2010). Sem o diagnóstico definitivo, o médico veterinário corre o risco de um diagnóstico incorreto e consequentemente de decisões clínicas inadequadas, por isso, e em última análise, a confirmação requer sempre a recolha de uma amostra para análise citológica e/ou histopatológica. Sendo o baço um órgão relativamente superficial, torna-se acessível à punção ecoguiada, podendo desta forma fornecer uma amostra citológica e consequentemente uma resposta (Mahoney, 2011).

Como regra geral, quando o baço apresenta alterações sem lesões cavitárias, deve ser submetido a punção, exceto em pacientes com torção esplénica, sempre que a ausência de fluxo de sangue possa ser determinada por ultrassonografia com *Doppler*, ou cães com mielolipoma se estiverem presentes apenas lesões com as propriedades acústicas clássicas. Além disto, a punção pode também não ser necessária em pacientes com esplenomegália difusa homogênea e sem sinais clínicos atribuíveis às alterações esplénicas; ou em doentes com uma causa conhecida de congestão (p.e., hipertensão portal, administração de tranquilizantes e insuficiência cardíaca direita); e em pacientes assintomáticos que apresentem as "clássicas" lesões de enfarte (Morais et al., 2010). Assim, as principais indicações para realização de uma punção são a avaliação de massas esplénicas nodulares ou focais, a avaliação de esplenomegália difusa ou padrões ecográficos suspeitos e caracterização ou estadiamento de doenças sistêmicas ou multicêntricas (Spangler & Kass, 1998; Christopher, 2003; Young, 2007; LeBlanc, Laurie, Head & Fry, 2009), a fim de chegar ao diagnóstico final e à identificação do agente em doenças infecciosas (quando não é possível fazê-lo por outros exames complementares) (MacWilliams & McManus, 2014).

A citologia de uma boa preparação de baço normal deve ser muito celular. Geralmente contém uma população mista com um grande número de linfócitos pequenos, um número pequeno a moderado de linfócitos grandes, alguns macrófagos, mastócitos e plasmócitos e ocasionalmente células hematopoiéticas das três linhagens celulares (Cesta, 2006; Christopher, 2003; Valli, Kiupel & Bienzle, 2016). Uma boa amostra contém fragmentos de tamanho variável de tecido esplénico, que consistem em fibras reticulares, células do

estroma (também designadas miofibroblastos e células fibrohistiocíticas), células endoteliais, macrófagos e plasmócitos. Os pequenos linfócitos predominam na maioria dos campos; no entanto, porque o baço contém muitos folículos linfóides com centros germinativos, grandes linfócitos podem predominar em certas áreas (MacWilliams & McManus, 2014). Das diferentes técnicas para recolha de material citológico, a PNAAF é aquela que parece obter uma amostra de qualidade superior, uma vez que não se cria pressão negativa, a morfologia celular é preservada, e portanto há uma maior celularidade devido à reduzida hemodiluição (LeBlanc et al., 2009). Esta técnica funciona bem em casos de HN e HEM, nódulos benignos, carcinomas metastáticos e neoplasias hematopoiéticas. Os sarcomas sólidos podem não esfoliar bem através da técnica não aspirativa, de maneira que uma amostra recolhida por punção aspirativa ou biópsia pode proporcionar um melhor resultado. Seja pela PAAF, PNAAF ou na biópsia percutânea ecoguiada (BPE) a recolha de amostras de lesões cavitárias deve ser realizada com o máximo cuidado (Moraes et al., 2010) ou nem ser executada, pois estas lesões podem roturar, o que pode ser fatal, principalmente em animais com coagulopatias (Fossum, 2007). Por isso, a esplenectomia deve ser sempre considerada em animais com massas cavitárias sem metástases ou necrose. É importante ter-se em conta que nos casos de linfoma esplénico, o tratamento com corticosteróides antes da amostragem reduz a probabilidade de um diagnóstico definitivo (Mahoney, 2011). A punção tem um baixo custo, é rápida, minimamente invasiva e relativamente simples de realizar (desde que o paciente esteja adequadamente imobilizado de forma a reduzir o risco de laceração esplénica), sendo um procedimento relativamente de baixo risco devido à utilização de agulhas de pequeno calibre (22 ou 23 gauge), podendo ser necessária uma prévia sedação profunda ou anestesia (Morrison & Denicola, 1993; Ballegeer et al., 2007; Stefanello et al., 2009), mesmo em caso de coagulopatia ou de trombocitopenia (O'Keefe & Couto, 1987). Apesar dos muitos estudos realizados em animais de companhia terem relatado poucas ou nenhuma complicação relativamente à punção para recolha de amostras citológicas (O'Keefe & Couto, 1987; Ballegeer et al., 2007), a fim de evitar possíveis hemorragias decorrentes destas técnicas os parâmetros de coagulação devem ser analisados, e caso seja necessário retificados antes da realização da punção (Christopher, 2003), assim como utilizar agulhas de calibre indicado (Kumar, Monabati, Raseki, Arshadi & Malek-Hosseini, 2007).

Contudo, são várias as limitações da avaliação citológica tais como: a presença de uma massa esplénica de grandes dimensões (nestes casos, o baço deve ser removido e a totalidade da massa deve ser enviada para avaliação histopatológica) (Mahoney, 2011); colheita de áreas inapropriadas (mesmo quando é obtida a partir de uma parte sólida da massa a amostra pode ser contaminada com sangue e/ou conter material celular não representativo) (Gomaa et al., 2010) ou de um número insuficiente de amostras; amostras acondicionadas ou conservadas de forma incorreta; avaliação das amostras por um

operador inexperiente; e quando a citologia é insuficiente para diferenciar entre situações neoplásicas ou reativas, tendo que recorrer-se à histopatologia (Ballegeer et al., 2007).

As biópsias esplénicas são indicadas para confirmar a causa de uma esplenomegália significativa ou lesões metastáticas (Fossum, 2007). Apesar de ser possível, geralmente esta não é necessária (Ballegeer et al., 2007), uma vez que a maioria das doenças esplénicas são esfoliativas e, por isso, adequadas à recolha de amostras por PAAF ou PNAAF (Morais et al., 2010). Uma vez que a biópsia esplénica é mais invasiva, existindo mesmo risco de rotura e consequente hemorragia no momento do procedimento (Christopher, 2003), só deve ser realizada em pacientes onde o diagnóstico de uma massa não é obtido através da análise citológica (Couto, 2014). Vários autores referem também a possibilidade de disseminação das células tumorais em caso de neoplasia esplénica e de bactérias no caso de abscessos, pela cavidade abdominal (Liptak & Forrest, 2012), tanto na PAAF, PNAAF como na biópsia. Contudo existem estudos (Christopher, 2003), que defendem que estas podem ser realizadas com segurança em cães com alterações esplénicas ultrassonográficas. Além disto, os resultados sugerem que o protocolo combinado (recolha de amostras por punção e biópsia) fornece informações complementares em cães com suspeita de neoplasia esplénica, permitindo realizar uma subclassificação neoplásica (Couto, 2014). Tanto a punção como a biópsia podem dar falsos resultados aquando da existência de uma hemorragia associada a uma neoplasia esplénica (Wisner & Zwingerberger, 2015). As biópsias esplénicas podem ser obtidas por via percutânea (isto é, por aspiração com agulha fina ou grossa) ou alternativamente durante a cirurgia (também por aspiração com agulha fina ou grossa) (Fossum, 2007) e se o cirurgião considerar necessário, pode ser realizada uma esplenectomia (Couto, 2014). As biópsias percutâneas ecoguiadas melhoram a probabilidade de obter uma amostra que permita o diagnóstico definitivo. Este tipo de biópsias geralmente são suficientes para o diagnóstico de lesões difusas (p.e, linfoma), mas nem sempre para lesões focais (Fossum, 2007). Durante a manipulação cirúrgica deve-se ter bastante cuidado, uma vez que o traumatismo pode induzir alterações consideráveis, que resultam em artefactos, que não permitem a interpretação histológica (Couto, 2014). Deve ter-se cuidado aquando da realização de esfregaços por aposição feitos a partir de biópsias de baço, pois ao realizar acidentalmente impressões da superfície da cápsula, em vez de parênquima, irão observar-se camadas uniformes de células mesoteliais com fracas ligações que não permitem chegar a um diagnóstico definitivo (Raskin, 2016).

Os vários estudos realizados com a finalidade de comparar a eficácia do diagnóstico citopatológico com o histopatológico, têm obtido valores distintos (O'Keefe & Couto, 1987; Ballegeer et al., 2007; Ovejero & Hauser, 2007) pois cada técnica contribui com informação diferente para o diagnóstico, devendo, portanto, serem consideradas complementares (Morrison & Denicola, 1993; Christensen, Canfield, Martin, Krockenberger, Spielman &

Bosward, 2009). Um benefício adicional do exame citopatológico é que, muitas vezes, identifica o agente da doença (em caso de doença infecciosa) e dada a pequena espessura do esfregaço pode haver uma melhor avaliação do detalhe citoplasmático e nuclear (Morrison & Denicola, 1993). Infelizmente, as células são muitas vezes danificadas durante a preparação do esfregaço e os elementos estruturais, assim como as ligações celulares, são quebradas. Em contraste, o exame histopatológico mantém a estrutura e arquitetura tecidual, e desse modo permite que a análise histopatológica determine a capacidade de invasão de uma lesão, isto é, determina o grau de invasão dos tecidos adjacentes (Morrison & Denicola, 1993). Apesar deste exame exigir uma secção do órgão de maiores dimensões, as amostras podem ser conservadas para avaliação posterior por microscopia eletrônica e imunohistoquímica (Morrison & Denicola, 1993).

Salienta-se assim a importância de uma abordagem coerente aquando da obtenção de amostras destinadas a exame laboratorial (Christensen et al., 2009). Para se conseguir um bom diagnóstico patológico é importante que as amostras enviadas para análise sejam apropriadas, bem acondicionadas e conservadas. Se a histopatologia não se realizar no local da esplenectomia, então será difícil enviar o baço na sua totalidade, uma vez que não é devidamente fixado no formol a 10% (Morais et al., 2010; Thamm, 2012). As amostras de grande dimensão devem ser colocadas em 10 volumes de formol a 10% para 1 volume de tecido. As amostras com mais de 5 cm devem ser cortadas antes de serem colocadas no líquido fixador de modo a facilitar a sua penetração, mas a peça deve permanecer intacta para permitir uma adequada análise. Se não for possível enviar a totalidade da lesão ou do órgão, devem ser recolhidas e enviadas amostras representativas de diferentes locais, incluindo a margem entre o tecido normal e anormal, uma vez que o baço tem várias áreas de hemorragia e fibrose que macroscopicamente podem ser semelhantes a um tumor. Se a lesão for cavitária deve ser roturada antes de ser colocada no fixador (Fossum, 2007; Moraes et al., 2010; Thamm, 2012).

Assim, é sugerido que para se obter um diagnóstico definitivo este seja feito pelo exame histopatológico, sendo considerado o melhor método para diagnóstico de doença esplénica (Ovejero & Hauser, 2007). Esta orientação é também suportada pelos resultados de um estudo de Christensen et al. (2009) pois em 50% dos casos de exame citopatológico não foi obtido um diagnóstico final, em 28% dos casos não foram observadas alterações e cerca de 20% resultaram em falsos diagnósticos. Além disto, nesse mesmo estudo apenas em cerca de 4% não foi possível obter um diagnóstico exato através do exame histopatológico.

2.1.8. Outros testes de diagnóstico

Além dos exames indicados anteriormente, também a urianálise deve ser realizada em todos os pacientes com esplenomegália (Morais et al., 2010). A laparotomia exploratória pode ser útil uma vez que permite a avaliação macroscópica da morfologia do baço e dos órgãos e tecidos adjacentes (Couto, 2014). As radiografias e TC de tórax devem ser realizadas em pacientes com massas esplénicas para descartar a hipótese de metastização (Morais et al., 2010). O exame de medula óssea está indicado para cães com alterações nas linhas celulares sanguíneas e esplenomegália generalizada secundária a neoplasia hemolinfática ou a doenças infecciosas sistêmicas. Este exame deve ser feito sempre antes da esplenectomia em pacientes com citopénia porque o baço pode ter assumido a função hematopoiética primária (p.e, hipoplasia ou aplasia medular), e nesse caso, a esplenectomia pode levar à morte, uma vez que se remove a única fonte de produção de células sanguíneas. Em certos casos, também se pode recorrer a avaliação citoquímica ou imunohistoquímica, estudos ultra-estruturais, exames serológicos, microbiológicos e/ou avaliação molecular, que inclui ensaios de PCR (Couto, 2014).

3. Doença esplénica

3.1. Prevalência

A prevalência das doenças esplénicas em cães não é facilmente determinada. A esplenomegália pode ser assintomática, e na sua ausência é difícil determinar, com base nos sinais clínicos, que o baço é o responsável pela situação clínica do animal. Foi a expansão da ecografia abdominal como meio de diagnóstico em pacientes com alterações abdominais em Medicina Veterinária, que conduziu a um aumento substancial na deteção da doença esplénica relacionada ou não com o quadro sintomatológico apresentado pelo doente. De qualquer forma, a maioria dos estudos de prevalência em cães baseia-se nos achados da necrópsia ou nos resultados das biópsias (Morais et al., 2010).

Em cães, o *ratio* de doenças esplénicas não neoplásicas e neoplásicas varia entre estudos. A prevalência de doenças esplénicas benignas (como hiperplasia nodular benigna, hematoma, HEM, congestão e hiperplasia linfóide) tem sido apontada como superior (> 50%) face à prevalência de doenças esplénicas malignas, tanto em estudos que utilizam a análise citológica como nos que utilizam a análise histopatológica (O'Keefe & Couto, 1987; Johnson et al., 1989; Spangler & Culbertson, 1992; Day, Lucke & Pearson, 1995; Ballegeer et al., 2007; Christensen et al., 2009). Por outro lado, outros estudos histopatológicos têm demonstrado que as neoplasias malignas são as alterações esplénicas mais comuns (Day et al., 1995), sendo encontradas com maior frequência em populações submetidas a esplenectomia (Johnson et al., 1989; Marino et al., 1994), e em cães com massas esplénicas e arritmias (Keyes et al., 1993; Knapp et al., 1993). Portanto, estes estudos de prevalência sugerem que os grandes diagnósticos diferenciais de doenças esplénicas são as neoplasias malignas e as lesões benignas associadas ao envelhecimento do animal (p.e. hiperplasia nodular e hematoma), o que constitui um dilema para o clínico uma vez que estes processos são geralmente indistinguíveis macroscopicamente e ocorrem com maior frequência em idades médias relativamente próximas, mas têm diferentes tempos médios de sobrevivência em cães esplenectomizados: cerca de 15 dias a 3 meses para as doenças neoplásicas e entre 7 a 12 meses para as lesões benignas (Prymak, McKee, Goldschmidt & Glickman, 1988; Johnson et al., 1989; Spangler & Culbertson, 1992).

Além da prevalência dos diferentes tipos histológicos de massas esplénicas poder variar geograficamente (Couto, 2014), sabe-se que o diagnóstico de HSA é subestimado, uma vez que muitas das grandes massas esplénicas não são enviadas para análise histopatológica, principalmente se durante a cirurgia forem observadas metástases (Fossum, 2007). Por

isso, a maioria dos oncologistas usa a regra dos “dois terços”, isto é, dois terços das massas esplénicas são tumores, dois terços dos tumores são malignos e dois terços dos tumores malignos são HSAs (Spangler & Culbertson, 1992; Spangler & Kass, 1997; Gamlem, Nordstoga & Arnesen, 2008).

A literatura mostra que as raças Cão de Pastor Alemão, Retriever do Labrador e Golden Retriever têm maior risco para o desenvolvimento de HSA e hematoma esplênico (Gomaa et al., 2010). Os resultados de um estudo de Hecht e Mai (2015) confirmam esta predisposição. Contudo, uma vez que são raças comuns, torna-se difícil concluir se estas raças foram sobrerrepresentadas, neste estudo. Também os cães maiores e mais velhos estão mais predispostos a massas esplénicas (Gomaa et al., 2010). Já em relação ao sexo, não está confirmada nenhuma predisposição, apesar dos muitos estudos realizados (Gomaa et al., 2010; Morais et al., 2010; Eberle, Babo, Nolte, Baumgärtner & Betz, 2012).

3.2. Esplenomegália

A esplenomegália é definida como o aumento difuso ou localizado do baço. Este último, também designado massa esplénica, refere-se a um aumento palpável, localizado e é a forma mais comum em cães (Couto, 2014). Apesar de poder ser um sinal importante, por si só não permite chegar a um diagnóstico definitivo, pois fornece pouca informação sobre o mecanismo da doença subjacente (Valli et al., 2016). Por conseguinte, embora a esplenomegália seja comum na prática clínica, é muitas vezes difícil de isolar a sua causa (Morais et al., 2010).

O tamanho do baço é sempre difícil de avaliar, mas o peso pode ser um parâmetro útil, particularmente em animais que morreram sem exposição a barbitúricos (Valli et al., 2016). Em certos casos, o baço aumentado de tamanho pode exercer pressão sobre outros órgãos, provocando-lhes alterações morfológicas e fisiológicas (Baptista, 2010). O aumento generalizado do baço ocorre como consequência da proliferação de células normais, principalmente macrófagos na polpa vermelha (p.e, hiperplasia linfóide e HEM) ou infiltração por parte de células normais ou anormais (p.e, neoplasias difusas como o linfoma ou em estágios avançados de doenças de armazenamento) (Fry & McGavin, 2007). Menos frequentemente ocorre como resultado de alterações vasculares (p.e, hiperémia ou congestão) (Couto, 2014). Na literatura, a esplenomegália difusa, é frequentemente classificada em quatro categorias: hiperplasia linfóide, alterações inflamatórias (p.e, esplenite), infiltração por células anormais (p.e, linfoma) ou substâncias (p.e, amiloidose), e congestão (Couto, 2014; Morais et al., 2010). As neoplasias infiltrativas mais comuns em cães são o linfoma, o mastocitoma e o sarcoma histiocítico (Morais et al., 2010). O sinal radiográfico mais confiável de esplenomegália generalizada são os bordos arredondados, espessados e não cortantes (Larson, 2013). Numa vista laterolateral, visualiza-se

deslocamento caudodorsal do jejuno, podendo também ocorrer um deslocamento da cauda do baço para o quadrante cranial direito do abdômen, resultando no desvio medial do duodeno descendente, cólon ascendente e ceco ou para o abdômen médio, estendendo-se caudalmente até à bexiga (Baptista, 2010). A visualização do deslocamento de órgãos na projeção ventrodorsal, como resultado do aumento do baço, depende da porção esplênica que está aumentada e do grau de aumento. O jejuno pode ser deslocado para a esquerda ou para a direita, enquanto que o aumento da extremidade proximal resulta no deslocamento cranial do estômago (Larson, 2013). Na ecografia as neoplasias que se infiltram difusamente no baço podem ter efeitos variáveis sobre a sua aparência, nenhum dos quais específico. Pode não haver nenhuma alteração no tamanho, textura ou ecogenicidade; ou pode observar-se aumento do tamanho, aumento ou redução da ecogenicidade, desenvolvimento de uma textura granulo-nodular difusa, ou uma combinação destas alterações (Moraes et al., 2010). A aparência da superfície de corte varia de acordo com a extensão das alterações sofridas pela polpa vermelha e branca. Nos estágios iniciais, a polpa vermelha mantém a sua cor, mas à medida que as lesões avançam torna-se mais pálida. Assim, baços de consistência firme, moderadamente aumentados, em que a polpa branca é visível são indicativos de "baços reativos" ou linfoma (Fry & MacGavin, 2007).

O aumento esplênico localizado é causado por massas esplênicas que tanto podem ser benignas como malignas. O HSA é a neoplasia esplênica mais comum em cães (Larson, 2013), mas hematomas e nódulos esplênicos hiperplásicos são as causas mais comuns de lesões esplênicas (Spangler & Culbertson, 1992). Se uma massa esplênica for palpada, no exame físico, os cães devem ser manipulados de forma cuidadosa de forma a evitar uma rotura iatrogénica. As lesões localizadas esplênicas podem ser detetadas na radiografia, no entanto, a presença de líquido livre dificulta a sua identificação. Massas localizadas na extremidade distal, são geralmente identificadas no abdômen cranioventral em vista lateral. Como já referido, está indicada a realização de radiografias torácicas para investigar a presença de potenciais metástases pulmonares, em cães com esplenomegália localizada. A ecografia potencia um diagnóstico mais definitivo (localização e características da lesão; e deteção de metástases abdominais), apesar de não permitir, de forma confiável, a diferenciação entre hematomas e lesões neoplásicas (Fossum, 2007). Por isso, cada vez mais se tem recorrido à TC e à RM, pois estudos recentes sugerem diferenças significativas nas características de imagem entre massas malignas e não-malignas (Clifford et al., 2004; Fife et al., 2004). Em cães com lesões nodulares, recomenda-se a realização de uma ecocardiografia, para averiguar a presença de HSA no átrio direito (Fossum, 2007).

3.2.1. Congestão esplênica

A congestão esplênica pode ser consequência da utilização de determinados sedativos e anestésicos, hipertensão portal, anemia hemolítica aguda, torção esplênica e trombose da veia esplênica, podendo a esplenomegália consequente ser grave, uma vez que até 30% do volume de sangue total pode ficar retido no baço (Fry & McGavin, 2007). A congestão crônica pode conduzir a hiperplasia esplênica (Morais et al., 2010). Das causas referidas, a torção esplênica é aquela em que a esplenectomia é o tratamento de eleição; nas restantes deve optar-se primeiro por retirar o fator predisponente, no caso dos fármacos, ou dirigir a terapêutica para a doença primária. Por isso, nesta dissertação, será frisada com maior foco a torção esplênica. A utilização de certos barbitúricos para sedação, anestesia ou eutanásia, provoca congestão esplênica (Fry & McGavin, 2007). Num estudo de O'Brien, Waller e Osgood (2004) observou-se que a administração de sedativos fenotiazínicos (p.e, acepromazina) e barbitúricos de ação ultracurta (p.e, tiopental) produzem uma esplenomegália substancial, contrariamente à administração de propofol, que não produz esplenomegália estatisticamente significativa. Estes agentes provocam congestão passiva aguda, por relaxamento da musculatura lisa esplênica, aumentando o tamanho do órgão, a friabilidade da sua cápsula e o risco de rotura (Fry & McGavin, 2007; Baptista, 2010). Ao exame ecográfico observa-se esplenomegália generalizada, podendo também a ecogenicidade estar alterada (O'Brien et al., 2004; Hecht & Mai, 2015). De forma a reverter esta situação e reduzir o volume do baço (em cerca de 75%), deve suspender-se a utilização dos barbitúricos e administrar na artéria esplênica, 1 ml de adrenalina numa diluição de 1:1000 em soro fisiológico (Fry & McGavin, 2007; Baptista, 2010).

A congestão secundária a hipertensão portal pode ser devida a doença hepática (p.e, cirrose hepática), hipertensão venosa sistémica aquando de insuficiência cardíaca congestiva direita ou compressão ou obstrução do segmento torácico da veia cava caudal (Morais et al., 2010) devido a malformações congénitas, neoplasia ou dirofilariose e obstrução intrahepática da veia cava (Couto, 2014).

Na anemia hemolítica aguda parasitária (p.e, babesiose) ou não, devido à necessidade de remover da circulação sanguínea eritrócitos alterados e/ou parasitados, para posteriormente destruí-los, o baço aumenta de volume (por proliferação dos macrófagos e hiperplasia dos linfócitos T e B) e sofre congestão. Em casos crónicos há hiperplasia dos macrófagos da polpa vermelha, mas como o número de GVs parasitados a serem fagocitados diminui, a congestão não é tão evidente (Fry & McGavin, 2007).

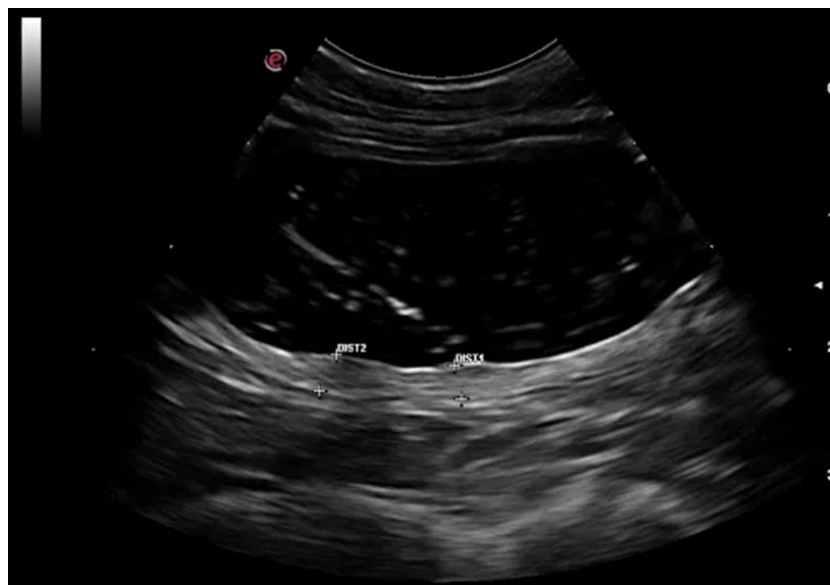
A trombose da veia esplênica é um achado accidental comum em cães, estando geralmente associada à administração de corticosteróides e na maioria das vezes não tem significado clínico (Morais et al., 2010). Também pode ocorrer após torção mecânica, invasão tumoral vascular ou doença tromboembólica. A avaliação ultrassonográfica revela acentuada distensão das veias esplênica, portal ou hepática; e/ou trombos (Couto, 2014) ecogénicos no interior dos vasos intraesplénicos e/ou na veia esplênica (Morais et al., 2010).

A torção esplênica é uma causa particular de congestão em cães. Raramente ocorre de forma isolada (Spangler & Culbertson, 1992; Janthur, 1997), girando o baço em torno do seu pedículo vascular (Fisher & Bellah, 2005). A etiologia desta forma de torção esplênica é ainda desconhecida, mas acredita-se que possa ser devida a anomalias congênitas, rotura traumática do ligamento gastroesplênico ou esplenocólico, ou dilatação ou torção gástrica parcial e/ou intermitente que leva a que o baço fique numa posição anormal, apesar da recolocação do estômago (Janthur, 1997; Fossum, 2007; Fry & McGavin, 2007). A forma mais frequente de torção esplênica está associada à Síndrome de Dilatação e Torção Gástrica (SDTG), devido à laxidão do ligamento gastroesplênico. Assim, quando o baço gira em torno do seu eixo mesentérico, provoca oclusão completa da drenagem venosa, e eventualmente oclusão arterial gradual (uma vez que a parede das veias esplênicas é mais fina do que a das artérias) (Fry & McGavin, 2007). Assim, como a saída de sangue é obstruída e o fluxo sanguíneo de entrada é mantido, leva a uma marcada esplenomegália congestiva (Fisher & Bellah, 2005) e posteriormente a enfarte esplênico (Fry & McGavin, 2007). Além disto pode ocorrer trombose vascular (principalmente da veia esplênica) (Fossum, 2007). Geralmente ocorre em cães de grande porte e peito profundo, em particular no Cão de Pastor Alemão e Dogue Alemão (Neath, Brockman & Saunders, 1997; Fisher and Bellah, 2005), e não há evidência de predisposição de idade ou sexo (Fisher and Bellah, 2005).

A torção esplênica é geralmente classificada como aguda ou crónica (Weber, 2000). Apesar dos sinais dependerem do grau de instabilidade hemodinâmica (Baptista, 2010), no primeiro caso os cães normalmente apresentam sinais clínicos agudos, incluindo distensão e/ou dor abdominal acentuada (Fisher & Bellah, 2005; Morais et al., 2010), mucosas pálidas, tempo de repleção capilar (TRC) aumentado, pulso fraco (Baptista, 2010) colapso cardiovascular e choque. A forma crónica, que é mais difícil de diagnosticar, está essencialmente associada a sinais inespecíficos e intermitentes (pode arrastar-se até cerca de 3 semanas) (Weber, 2000) incluindo desconforto abdominal menos pronunciado, baço aumentado, palpável e mal posicionado, vômitos intermitentes ou náusea, depressão, letargia, anorexia, perda de peso, PU/PD, icterícia e hemoglobínúria (Konde, Wrigley, Lebel, Park, Pugh & Fiin, 1989; Neath et al., 1997; Fisher & Bellah, 2005). Uma elevada percentagem de cães com torção esplênica tem hemoglobínúria, possivelmente como consequência da hemólise intravascular ou intraesplênica. Também na forma crónica podem ocorrer alterações hematológicas como anemia regenerativa, leucocitose com desvio à esquerda, hemoglobínemia e síndrome leucoeritoblástica. A coagulação intravascular disseminada (CID) é uma complicação comum em cães com torção de baço (Couto, 2014). Por vezes, é observada trombocitopénia de origem ainda desconhecida. Contudo supõe-se que seja causada pelo sequestro plaquetário esplênico (devido à torção), pelo excessivo consumo associado a um quadro de CID ou pela associação de ambos os fatores (Stoneham, Henderson & O'Toole,

2006). Além disto, a rotação esplênica inversa pode facilitar a entrada de detritos necróticos na circulação sistêmica (Fossum, 2007). Macroscopicamente o baço apresenta-se uniforme e significativamente aumentado, com uma coloração azul-escura devido à cianose, frequentemente dobrado sobre si mesmo, em forma de C (Fry & McGavin, 2007). Radiograficamente pode adquirir uma forma de C-invertido em projeção lateral (Stickle, 1989) ou pode simplesmente aparecer como uma massa no abdômen ventral (Konde et al., 1989), deslocando outros órgãos abdominais. A extremidade proximal do baço pode não ser visualizada na localização craniodorsal esquerda normal, devido ao posicionamento anormal ou à presença concomitante de fluido peritoneal, que provoca perda de definição. Caso bactérias produtoras de gás proliferem dentro do parênquima isquêmico, podem ocorrer alterações enfisematosas, resultando numa aparência radiográfica mosqueada (Stickle, 1989). O exame ultrassonográfico, seja em Modo-B ou com *Doppler* Cor e Pulsátil, tem-se revelado bastante importante nos casos de torção esplênica (Janthur, 1997; Neath et al., 1997; Saunders, Neath & Brockman, 1998; Weber, 2000). Assim, nos casos de suspeita de torção ou tromboembolismo, a avaliação com *Doppler* do fluxo sanguíneo das veias esplênicas, é importante para verificar a ausência de retorno venoso (Saunders et al., 1998). As veias esplênicas encontram-se dilatadas (Couto, 2014) e o fluxo de sangue pode estar presente ou ausente, dependendo do grau de torção e consequentemente do seu efeito sobre o suprimento sanguíneo (Mahoney, 2001). Tal como acontece com o fluxo da veia porta, o fluxo venoso esplênico tem baixa velocidade e é, essencialmente, não pulsátil. O *Doppler* Pulsátil é especialmente útil para esta modalidade, pois é mais sensível aos fluxos com muito baixa velocidade (Moraes et al., 2010). Ao exame ultrassonográfico, tanto a torção esplênica, como a invasão tumoral difusa podem resultar numa hipoecogenicidade uniforme difusa ou numa aparência mista, semelhante ao "queijo suíço" (Figura 3) (Moraes et al., 2010) (parênquima mosqueado, em que se observa áreas rendilhadas e a hipoecóicas). Geralmente, na torção esplênica há aumento progressivo e difuso do baço (Gomaa et al., 2010) e pode existir líquido livre dentro da cavidade abdominal. A falta de irrigação sanguínea pode conduzir a áreas de enfarte (Mahoney, 2011), variando a ecogenicidade do parênquima com a progressão da congestão, hemorragia ou enfarte (Saunders et al., 1998). Uma invaginação hiperecótica de tecido mesentérico em redor das veias hilares, que saem do baço, pode ser outra indicação de torção. No entanto, isto pode ser confundido com mielolipidose, de maneira que é necessário cuidado quando se interpreta este achado (Mahoney, 2011).

Figura 3 – Dogue Alemão (5 anos). Esplenomegália com aparência de “queijo suíço” (imagem original).



Legenda – Observa-se esplenomegália com padrão uniforme hipoeecóico difuso.

Os sinais característicos de uma imagem obtida por TC de torção esplênica incluem a presença de líquido de derrame abdominal, pois a oclusão vascular, particularmente do retorno venoso, origina derrame transcapsular; aumento generalizado do baço; ausência de intensificação do contraste quando o fluxo arterial está comprometido (Wisner & Zwingenberger, 2015); e presença de uma massa no abdômen médio dorsal (Patsikas, Rallis, Kladakis & Dessiris, 2001). Histologicamente, como resultado da distensão da polpa vermelha pela massa de células sanguíneas constituídas principalmente por eritrócitos, a arquitetura normal do parênquima esplênico é praticamente destruída. Os tecidos linfóides (bainhas linfóides periarteriais e folículos linfóides esplênicos) são amplamente separados e podem nem ser observados na amostra analisada. Devido à distensão, as trabéculas e a cápsula são finas (Fry & McGavin, 2007). A terapêutica de suporte deve ser instituída imediatamente nestes pacientes e o baço removido cirurgicamente (Couto, 2014). Tanto em caso de torção isolada como associada à SDTG deve-se realizar uma gastropexia profilática, de forma a evitar a sua recorrência (Fossum, 2007; Sartor, Bentley & Brown, 2013). Também nos casos crônicos, a esplenectomia é a única opção viável pois o pedículo vascular não pode ser rodado para a sua posição normal devido à presença de fibrose, risco de rotura esplênica ou trombose vascular (Fossum, 2007). O prognóstico é favorável se a torção esplênica for adequadamente tratada (Neath et al., 1997), embora as complicações pós-operatórias sejam relativamente comuns (Weber, 2000).

3.2.2. Enfartes esplênicos

Os enfartes regionais esplênicos podem ocorrer secundariamente a estados de hipercoagulabilidade associados a doença hepática, renal ou hiperadrenocorticismo. Além disto, também podem ser secundários a uma esplenomegália generalizada pré existente (Hardie, Vaden, Spaulding & Malarkey, 1995) ou a uma torção esplênica (Neath et al., 1997). Os enfartes esplênicos evidenciam uma alteração na coagulação ou no fluxo sanguíneo e os sinais clínicos estão relacionados com a causa subjacente (Morais et al., 2010).

Ocorrem principalmente nas áreas subcapsulares devido a má perfusão e diminuição do retorno venoso e em áreas de oclusão vascular aguda ou vasculite induzida por agentes infecciosos. Os enfartes, que inicialmente são hemorrágicos, nem sempre são claramente visíveis nos estágios iniciais, contudo a sua diferenciação ao exame macroscópico geralmente é possível dada a sua distribuição marginal (Valli et al., 2016), aparecendo como áreas distintas, extremamente congestionadas com distensão capsular focal. À medida que a lesão progride no tempo, torna-se ligeiramente em forma de cunha com coloração cinzento-esbranquiçada. Posteriormente, forma-se uma cicatriz (Fry & McGavin, 2007). Na ultrassonografia, as regiões de enfarte, que podem modificar-se ao longo do tempo (Mahoney, 2011) são geralmente periféricas, bem demarcadas, de aspeto túrgido e hipoecóico, com diminuição ou ausência de fluxo de sangue com o *Doppler* Cor ou Pulsátil (Gomaa et al., 2010). A necrose que pode acompanhar uma doença vascular crónica grave pode levar à formação de gás livre no interior do parênquima esplênico e líquido livre no peritoneu (Morais et al., 2010). Na maioria dos casos, os enfartes não tendem a distorcer o contorno normal do órgão (Hecht & Mai, 2015). Na UCCE, após a injeção de contraste, estas áreas aparecem hipoecóicas em comparação com o parênquima circundante que mantém a perfusão normal (Morais et al., 2010). Na TC as regiões de enfarte podem aparecer iso ou ligeiramente hipoatenuantes, quando comparadas com o restante parênquima, nas imagens antes da administração do contraste; após esta, as áreas de enfarte podem não apresentar qualquer intensificação ou esta ser não uniforme. Além disto, a aparência destas regiões pode variar dependendo do tamanho e da cronicidade (Wisner & Zwingenberger, 2015). As regiões de enfarte podem regredir com terapêutica apropriada para a doença subjacente (Morais et al., 2010), sendo a esplenectomia apenas recomendada se houver risco de hemoabdómen ou septicémia (Fossum, 2007).

3.2.3. Esplenite

A esplenite é geralmente secundária a uma infecção (p.e, erliquiose, leishmaniose, hepatite infecciosa canina), sendo que os agentes infecciosos podem causar esplenite por estimulação antigénica crónica, distúrbios do fluxo sanguíneo ou anemia crónica. Tal como acontece nos linfonodos, se os leucócitos polimorfonucleares ou macrófagos predominam no infiltrado celular, designa-se esplenite. Além da resposta inflamatória associada à hiperplasia, pacientes com esplenite também apresentam aumento do número de outras células inflamatórias. É importante classificar a esplenite de acordo com o tipo de células predominantes (supurativa, granulomatosa, piogranulomatosa, eosinofílica, linfoplasmocítica ou necrosante), porque agentes etiológicos diferentes estão associados a diferentes tipos de inflamação. Existe alguma sobreposição, e, por isso, o mesmo organismo pode causar uma resposta inflamatória diferente consoante o paciente (Couto, 2014). Deve ter-se em atenção aquando do diagnóstico de esplenite supurativa em pacientes com neutrofilia periférica e de esplenite eosinofílica em pacientes com eosinofilia periférica. Em cães com torção esplénica ou neoplasia pode ocorrer esplenite necrosante causada por microorganismos anaeróbios produtores de gás. Assim, as características citológicas de esplenite variam consoante o agente e o tipo de reação provocada, sendo o organismo frequentemente identificado neste exame. A esplenite linfoplasmocitária pode não ser distinguida citologicamente de hiperplasia esplénica (Morais et al., 2010). Raramente a remoção do baço é necessária, pois, na maioria dos casos, ao realizar o tratamento para o agente em causa, a esplenite acaba também por resolver (Fry & McGavin, 2007).

3.2.4. Abscessos esplénicos

Os abscessos esplénicos (ou esplenite crónica supurativa multifocal) são relativamente raros (Spangler & Culbertson, 1992) e embora existam muitos fatores predisponentes, a verdadeira etiologia ainda permanece desconhecida. São relatados principalmente em pacientes imunodeprimidos (p.e, com leishmaniose) ou após infiltração de corpos estranhos (Abdellatif, Günther, Peppler & Kramer, 2014). Assim em casos de septicémia e/ou bacteriémia, as bactérias (em particular bactérias piogénicas, como o *Streptococcus spp.*) são filtradas pelo sistema mononuclear-fagocitário no baço, mas não são destruídas e, por isso, replicam-se dentro da polpa vermelha, formando abscessos (Fry & McGavin, 2007), difusos ou localizados (Valli et al., 2016), de dimensão, composição e consistência variável (Fry & McGavin, 2007).

Os abscessos são lesões cavitárias preenchidas por um exsudado de textura e cor variável, dependendo do agente. Na maioria dos casos, a coloração do conteúdo varia de amarelo-

claro a branco e é moderadamente espesso; com o tempo o abscesso torna-se encapsulado (Fry & McGavin, 2007). O diagnóstico precoce requer um alto nível de suspeita baseado nos achados clínicos e ultrassonográficos. Os sinais clínicos e os achados do exame físico são inespecíficos. Geralmente os pacientes apresentam uma história de anorexia e letargia que podem ser acompanhadas por vômitos e diarreia. Frequentemente têm febre, dor e/ou esplenomegália à palpação abdominal (Volk & Holt, 2010). À ecografia os abscessos manifestam-se como cavidades cheias de fluido de ecogenicidade variável dentro do parênquima esplênico (Gomaa et al., 2010). Quando há gás dentro da lesão, aparecem artefactos como a reverberação ou a sombra acústica. A aparência dum abscesso pode variar ao longo de um período relativamente curto de tempo (Mahoney, 2011). A esplenectomia total continua a ser o tratamento mais eficaz, confirmando também o diagnóstico (Abdellatif et al., 2014). Além disto, todos os animais devem fazer antibioterapia por um período prolongado (6 a 8 semanas). Após a confirmação do abscesso e dado que a disseminação hematogénea bacteriana é uma das potenciais causas de abscesso, devem ser investigados potenciais órgãos ou tecidos reservatório (p.e, válvulas cardíacas); assim como doenças que possam estar associadas ao abscesso (p.e, diabetes mellitus, doença do tracto biliar, pancreatite, leishmaniose, neoplasia, excesso de glucocorticóides endógenos ou exógenos). A fim de monitorizar a resposta ao tratamento é recomendado a realização de ecografias de seguimento (Volk & Holt, 2010).

3.2.5. Hiperplasia

A esplenomegália associada à hiperplasia esplênica e à HEM reflete uma "hipertrofia de trabalho" resultante da remoção de células sanguíneas anormais da circulação, aumento da atividade das células linfóides, da actividade fagocítica dos macrófagos e aumento da produção de células sanguíneas (Morais et al., 2010). A estimulação antigénica crónica por agentes infecciosos, parasitas do sangue, ou doenças imunomediadas (p.e, anemia e trombocitopenia imunomediada) podem estimular a hiperplasia das células fagocíticas e linfóides (Couto & Gamblin, 2000; Moraes et al., 2010). Esses antígenos entram na zona marginal esplênica e são apresentados aos linfócitos T e B, pelas células apresentadoras de antígenos, resultando numa resposta da imunidade celular e humoral. Em certos casos de doenças crónicas, a zona marginal pode estar nitidamente aumentada (Fry & McGavin, 2007).

3.2.5.1. Hiperplasia linfóide

A hiperplasia esplênica linfóide pode ser difusa ou, na ausência de um estímulo antigénico generalizado, ocorrer local ou regionalmente (Fry & McGavin, 2007), afetando apenas os

centros germinativos e designando-se hiperplasia nodular (descrita mais à frente) (Valli et al., 2016).

Como a hiperplasia linfóide pode não ser suficientemente extensa para causar esplenomegália (Fry & McGavin, 2007), no exame ultrassonográfico o baço pode encontrar-se ou não uniformemente aumentado e apresentar uma aparência hipoecóica. A citologia é caracterizada por um número variável de células linfóides em diferentes estágios de desenvolvimento (Couto, 2014), e apesar dos pequenos linfócitos ainda predominarem, existe um aumento do número de linfócitos de média e grande dimensão. É também comum observar plasmócitos (Raskin, 2016) e percursores hematopoiéticos (Couto, 2014). A polpa branca não é visível no baço normal, mas em casos de hiperplasia linfóide pronunciada, podem ser visíveis na superfície de corte focos esbranquiçados, até cerca de 1 a 2 mm de diâmetro, espalhados pela polpa vermelha (Fry & McGavin, 2007).

3.2.5.2. Hiperplasia nodular

A hiperplasia nodular é uma proliferação regional não-neoplásica de componentes celulares normalmente encontrados no parênquima esplênico canino (Spangler & Kass, 1998), sendo um achado acidental, particularmente em cães idosos (Valli et al., 2016). A hiperplasia nodular linfóide é a forma mais comum em cães (Spangler & Culbertson, 1992), sendo considerada inofensiva, exceto se gerar hematomas, uma vez que estes podem roturar (p.e, devido a traumatismo ou movimentos bruscos), conduzindo a uma hemorragia abdominal, por vezes fatal (Fry & McGavin, 2007; Valli et al., 2016).

As lesões hiperplásicas nodulares podem ser únicas e distintas, ou ocasionalmente múltiplas e coalescentes, cobertas pela cápsula esplênica. Ao corte apresentam um padrão mosqueado branco e vermelho, devido à presença mista de hiperplasia leucocitária e eritrócitos (Fry & McGavin, 2007), podendo existir nas lesões de maior dimensão áreas de necrose amareladas (Valli et al., 2016). Arquitetonicamente, os nódulos não são encapsulados, mas podem comprimir as trabéculas adjacentes, e desta forma, fundir-se com espaços vasculares circundantes que têm uma grande densidade de GVs. São constituídos por células linfóides hiperplásicas e em certos casos estas podem estar misturadas com células eritróides, mielóides e megacariócitos (Fry & McGavin, 2007; Valli et al., 2016). À ecografia são geralmente hipoecóicas (Morais et al., 2010), hemisféricas, com cerca de 2 cm ou mais de diâmetro (Fry & McGavin, 2007). Nos casos em que são isoecóicos em relação ao baço, os nódulos só podem ser identificados se fizerem proeminência na superfície do órgão (Mahoney, 2011).

Uma variação particular do nódulo hiperplásico em cães é o nódulo fibrohistiocítico. A proliferação nodular fibrohistiocítica é caracterizada por uma população mista de células linfóides, linfócitos, histiócitos e células fusiformes, designadas de “células fibrohistiocíticas”,

misturadas com elementos hematopoiéticos, como os plasmócitos. Estes nódulos parecem formar uma continuidade morfológica entre a hiperplasia nodular e o linfoma folicular ou histiocítico, ou o sarcoma esplênico. Histologicamente, a proporção de células linfóides e fibrohistiocíticas é usada para classificar os nódulos fibrohistiocíticos e consequentemente avaliar a sobrevida: uma alta proporção de células linfóides em relação a células fibrohistiocíticas está associada a tempos sobrevivência superiores e por isso a um melhor prognóstico (Spangler & Kass, 1998).

Assim sendo, é importante que estas massas sejam diferenciadas de outras lesões nodulares esplênicas (Fry & McGavin, 2007). Um caso particular é a sua distinção do linfoma folicular, pois qualquer proliferação linfóide focal esplênica (hiperplásica ou neoplásica) pode também tornar-se clinicamente evidente, uma vez que a expansão das lesões nos seios vasculares adjacentes pode levar a um *pool* vascular e trombocitopenia (Valli et al., 2016). Em certos casos, para se chegar ao diagnóstico definitivo é necessário a realização de imunofenotipagem e PCR. Apesar da maioria dos nódulos hiperplásicos não ter significado clínico, ainda não está confirmado se estes podem progredir e dar origem ao linfoma do tipo folicular (Valli et al., 2016).

3.2.6. Hematopoiese extramedular

Embora a HEM possa ser observada no baço de cães normais (principalmente em animais geriátricos) é geralmente resultado da tentativa de cumprir as exigências celulares da circulação sistêmica (Fry & McGavin, 2007). Como o baço mantém alguma capacidade hematopoiética durante a vida adulta, são ativados mecanismos hormonais e fisiológicos, com formação de células progenitoras (a partir de células estaminais), e consequente produção de GVs, glóbulos brancos e plaquetas (Fry & McGavin, 2007; Couto, 2014; Valli et al., 2016). Assim, a HEM pode ocorrer em casos de anemia crônica e doença cardiovascular ou respiratória crônica, pois a circulação sanguínea é incapaz de manter as concentrações de oxigênio suficientes para um funcionamento celular normal. A mielopoiese extramedular pode ocorrer em doenças bacterianas supurativas tais como piometra, em que existe uma necessidade acrescida de neutrófilos, não sendo a produção por parte da medula óssea suficiente. A HEM pode também aparecer em associação com a hiperplasia nodular esplênica (Fry & McGavin, 2007).

Apesar de ser bastante comum, ao exame clínico não é facilmente detetável, pois o aumento esplênico na maior parte das vezes não é significativo (Fry & McGavin, 2007; Valli et al., 2016). A presença de GVs nucleados no sangue periférico é sugestiva de HEM (Morais et al., 2010). Ambas as formas de tecido hiperplásico (HEM e hiperplasia linfóide), muito frequentes em cães de meia-idade e idosos, são lesões regenerativas comuns que podem apresentar a forma difusa ou nodular (nódulo único ou múltiplos) (Mahoney, 2011), e

que, apesar de poderem variar em ecogenicidade, são geralmente hipoeecóicas (Morais et al., 2010). Contudo, os focos de HEM podem não ser visíveis nas imagens da TC já que a maioria apresenta uma atenuação semelhante ao parênquima normal do baço, e podem não ser grandes o suficiente para distorcer a cápsula esplénica (Wisner & Zwingenberger, 2015). A HEM é um diagnóstico citológico muito comum em cães com esplenomegália uniforme (O'Keefe & Couto, 1987). No exame citológico (Raskin, 2016) e histológico, observam-se tipicamente as três linhagens celulares (eritróide, mielóide e megacariocitária), podendo haver uma predominante (p.e., predominância de células granulocíticas na piómetra e de células eritróides na anemia hemolítica). Os megacariócitos são os precursores hematopoiéticos mais evidentes (Valli et al., 2016). O achado de precursores hematopoiéticos com grande quantidade de vacúolos no esfregaço sugere a presença de um mielolipoma em vez de HEM (Raskin, 2016). Deve ter-se em atenção, pois a presença de blastos hematopoiéticos pode levar a um diagnóstico equivocado de linfoma, em alguns destes pacientes (Couto, 2014).

3.2.7. Hematomas

O hematoma é uma das doenças esplénicas com maior prevalência na espécie canina (Spangler & Culbertson, 1992), sendo mesmo referido por alguns autores como o diagnóstico diferencial mais provável para lesões nodulares não neoplásicas esplénicas (Dernell, 2005). Segundo um estudo de Prymak et al. (1988) este processo afeta mais cães idosos (≥ 8 anos) e da raça Cão de Pastor Alemão, sem evidência de predisposição de sexo. Em seres humanos são quase sempre resultado de um traumatismo abdominal. Contudo, nos cães, surgem com maior frequência secundariamente a uma doença subjacente do baço (p.e, hiperplasia nodular primária e neoplasias vasculares) (Gomaa et al., 2010) ou de forma espontânea, e raramente são resultado de um traumatismo grave (Wrigley, Konde, Park & Lebel, 1989). A maioria dos cães com hematoma esplénico são relativamente saudáveis a não ser que haja rotura esplénica aguda, sendo esta menos frequente que no caso dos HSA, porque muitas das massas são detetadas antes de roturarem (Fossum, 2007).

Em cães, uma elevada percentagem de lesões esplénicas têm características de hematoma e hiperplasia nodular, o que sugere que estas possam ser diferentes fases do mesmo processo, sendo geralmente observados elementos linfóides associados aos hematomas (Spangler & Culbertson, 1992). Tem sido sugerido que a alteração da arquitetura das zonas marginais causada pela hiperplasia nodular perturba o fluxo sanguíneo regional esplénico, impedindo que o sangue alcance os sinusóides esplénicos ou os espaços vasculares da polpa vermelha, acumulando-se em redor e no interior dos nódulos hiperplásicos e conduzindo à formação do hematoma esplénico, que contribui ainda mais para a distorção

da arquitetura esplênica, hipóxia e necrose (Spangler & Culbertson, 1992; Fry & McGavin, 2007; Baptista, 2010; Gomaa et al., 2010). Os hematomas também podem ocorrer secundariamente a neoplasias esplênicas de origem vascular. Se ocorre hemorragia na polpa vermelha, restringida pela cápsula esplênica intacta, formar-se-à uma lesão geralmente solitária, saliente, encapsulada, de dimensão variável (2 a 15 cm de diâmetro) e coloração que varia do vermelho-claro ao vermelho-escuro devido à acumulação de sangue e fibrina.

Histologicamente, os hematomas estão rodeados por áreas de congestão, fibrose e necrose (Fossum, 2007). Se a cápsula que cobre o hematoma rotura, ocorre hemoabdômen (Prymak et al., 1988) com risco de morte secundária a choque hipovolêmico e insuficiência circulatória. Com o tempo os hematomas podem regredir, sofrendo um processo de reparação, em que há coagulação do sangue. O coágulo sanguíneo sofre infiltração por macrófagos, que fagocitam os eritrócitos, decompondo a hemoglobina inicialmente em bilirrubina e depois em hemossiderina, originando uma massa mole acastanhada. Os capilares recém-formados infiltram-se na lesão e preenchem-na com tecido de granulação, o qual sintetiza fibras de colagénio. A formação de septos de colagénio divide o sangue coagulado em “compartimentos” de diferentes tamanhos. Eventualmente, o sangue liquefaz-se e é fagocitado e substituído por uma cicatriz. Se a resolução for completa, histologicamente observa-se uma área que contém tecido cicatricial e depósitos intra e extracelulares de hemossiderina (Fry & McGavin, 2007; Valli et al., 2016). Na ecografia podem ter forma, marginação e ecogenicidade muito variáveis, sendo portanto este exame muito pouco específico para diagnóstico de hematomas. Na TC são identificados como massas complexas, com contraste heterogêneo, que distorcem a cápsula esplênica, podendo ser difíceis ou impossíveis de distinguir de neoplasias esplênicas dada a sobreposição de imagens (Wisner & Zwingenberger, 2015). Assim, tanto os hematomas esplênicos, como os grandes nódulos hiperplásicos não podem ser macroscopicamente diferenciados de HSA (Morais et al., 2010). A esplenectomia é o tratamento de escolha para hematomas e nódulos hiperplásicos grandes o suficiente para causar esplenomegália. O prognóstico, após cirurgia, é bom, apresentando os pacientes um tempo médio de sobrevida de 338 dias (Prymak et al., 1988).

3.2.8. Neoplasias esplênicas

3.2.8.1. Neoplasias primárias

As neoplasias esplênicas primárias surgem a partir de populações celulares que constituem os vários tecidos do baço e que incluem componentes hematopoiéticos, tais como linfócitos e macrófagos, e células do estroma, tais como fibroblastos, células musculares lisas e

endoteliais (Fossum, 2007; Fry & McGavin, 2007).

3.2.8.1.1. Neoplasias benignas

Todas as neoplasias benignas não são infiltrativas nem metastizam, apresentando por isso, os pacientes intervalos de sobrevivência prolongada (Liptak & Forrest, 2012).

i. Hemangioma

O hemangioma é um tumor benigno com origem nas células endoteliais vasculares (Liptak & Forrest, 2012), sendo o Cão de Pastor Alemão a raça com maior predisposição para esta neoplasia (Fossum, 2007). Apresenta-se geralmente como uma massa solitária, friável, de coloração que varia do vermelho-escuro ao roxo-azulado. Não metastiza para o fígado nem para o mesotélio peritoneal. Este tumor é constituído por células endoteliais bem diferenciadas, que delimitam espaços vasculares (Fry & McGavin, 2007). Na TC, à exceção dos mielolipomas, que apresentam um padrão de atenuação misto de gordura e tecido mole, as massas benignas captam o contraste de forma mais uniforme e semelhante ao parênquima esplénico que as neoplasias malignas (Wisner & Zwingenberger, 2015).

ii. Mielolipoma e lipoma

Os mielolipomas são tumores benignos que aparecem em cães geriátricos (Morais et al., 2010), constituídos por uma mistura de tecido adiposo e hematopoiético. Formam nódulos de consistência mais mole do que os de neoplasias de células mesenquimatomas-fusiformes (Fry & McGavin, 2007) e na US apresentam uma lesão clássica hiperecótica acompanhada de uma sombra acústica indistinta. Os lipomas, tumores benignos formados por adipócitos, também podem afetar o baço, originando nódulos e causando esplenomegalia. Em ambos os casos a esplenectomia é considerada curativa (Morais et al., 2010).

iii. Outras neoplasias benignas

Além das neoplasias citadas, também outras podem ser encontradas no baço sob a forma de lesões nodulares, incluindo os fibromas e os leiomiomas. Devido à origem das suas

células (células mesenquimatosas e fusiformes – fibroblastos, miócitos), a superfície de corte destas neoplasias pode ter uma textura fibrosa (Fry & McGavin, 2007).

3.2.8.1.2. Neoplasias malignas

i. Hemangiossarcoma esplênico

A prevalência do HSA em cães é superior à das outras espécies domésticas (Spangler & Culbertson, 1992; Smith, 2003; Helfand, 2008) representando mais de metade das lesões esplênicas malignas (Spangler & Culbertson, 1992; Day et al., 1995; Spangler & Kass, 1997). No cão, o local primário mais comum de HSA é o baço (Brown, Patnaik & MacEwen, 1985; Schultheiss, 2004). Um estudo de Waters, Caywood, Hayden e Klausner (1988) sugeriu que cerca de 25% dos cães com HSA esplênico têm concomitantemente, HSA no átrio direito. No entanto, segundo Boston, Higginson e Monteith (2011) esta percentagem é significativamente menor (8,7%). Assim, o HSA esplênico pode ocorrer como uma massa primária que surge no baço ou como metástases de locais distantes, incluindo a pele ou átrio direito (Fry & McGavin, 2007). É mais comum em raças de grande porte como Cão de Pastor Alemão, Golden Retriever e Retriever do Labrador (Day et al., 1995; Schultheiss, 2004; Morais et al., 2010; Thamm, 2012), com uma média de idade dos cães afetados de 10 anos (Brown et al., 1985; Schultheiss, 2004) e, apesar dos estudos divergentes, pode existir alguma predisposição do sexo masculino (Schultheiss, 2004; Thamm, 2012).

É um tumor com origem no endotélio vascular, que apresenta um comportamento biológico muito agressivo e precoce (Smith, 2003), talvez devido à sua íntima associação com a vasculatura, facilitando deste modo o extravasamento e angiogénese dos clones metastáticos. O seu potencial de elevada malignidade leva a uma precoce e frequente metastização seja por via hematogénica ou após rotura da massa por implantação local das células tumorais (Fry & McGavin, 2007; Thamm, 2012). As metástases de HSA esplênico são mais frequentes no fígado, omento, mesentério e pulmões (Brown et al., 1985; Waters et al., 1988; Smith, 2003). Como na maioria dos cães com HSA esplênico, já existe evidência de metastização na primeira consulta (Fossum, 2007), está recomendada a realização de um exame detalhado de toda a cavidade abdominal a fim de verificar a presença de metástases hepáticas e peritoneais (Fry & McGavin, 2007), assim como a investigação, por raios-x, TC ou RM, da existência de eventuais metástases pulmonares. Outros locais de metastização também descritos são o rim, músculo, peritoneu, linfonodos, glândulas adrenais, olhos, próstata, pele, diafragma e cérebro (Thamm, 2012). Em cães, o HSA é considerado o tumor metastático mais comum do cérebro (Waters, Hayden & Walter, 1989; Snyder, Lipitz, Skorupski, Shofer & Van Winkle, 2008).

Apesar de continuar desconhecida a sua etiologia, há cada vez mais evidências de que a desregulação das vias moleculares que regulam a angiogénese pode ter um papel fundamental na patogénese do HSA. Estudos em humanos e cães demonstraram expressão abundante de fatores de crescimento angiogénicos em células e tecidos de HSA e concomitante expressão dos recetores celulares destes mesmos fatores (Clifford et al., 2001; Kodama et al., 2009; Yonemaru, Sakai, Murakami, Yanai & Masegi, 2006).

A apresentação clínica pode variar desde a presença de sinais inespecíficos, dilatação abdominal assintomática, até colapso agudo com morte secundária a choque hipotensivo. Contudo as queixas mais comuns são a fraqueza aguda e colapso. Estes podem ser precedidos por episódios transitórios semelhantes que ocorrem durante um período de dias ou semanas, e que se resolvem espontaneamente num período de 12 a 36 horas (Dernell, 2005). Nestes casos, pensa-se que a rotura da massa neoplásica leva a hemoabdómen, seguido por subsequente reabsorção (autotransfusão) de eritrócitos. Em cães assintomáticos ou com sinais vagos (letargia, inapetência, perda de peso, distensão abdominal), a massa abdominal pode ser palpada durante o exame físico. Mucosas pálidas, TRC aumentado, taquicardia acompanhada de pulso fraco, taquipneia e presença de uma onda de fluído no abdómen são achados clínicos que também podem estar presentes (Thamm, 2012). Segundo Kirpensteijn (2006), mais de 50% dos cães com HSA esplénico apresentam sinais de CID. Em alguns cães observa-se na pele manchas vermelho-púrpura escuras que correspondem a metástases do tumor primário. Outro achado durante o exame físico é a presença de um sopro na átrio direito, ou abafamento dos sons cardíacos e/ou pulso jugular, devido à presença de derrame pericárdico secundário a uma metástase de HSA (Fossum, 2007).

Diferentes lesões esplénicas (p.e, HSA, hematoma e hemangioma) podem ter uma aparência macroscópica e ultrassonográfica semelhante, e apesar das lesões de grande dimensão não indicarem necessariamente malignidade (Thamm, 2012), os resultados do estudo de Mallinckrodt e Gottfried (2011) sugerem que o *ratio* massa/volume esplénico e o peso esplénico como percentagem de peso corporal podem ser úteis na diferenciação entre lesões benignas e HSA esplénico em cães. Também a observação de septos internos, encapsulamento e possíveis metástases podem ser importantes para diferenciar hematoma de HSA esplénico (Fossum, 2007). Este pode ter uma aparência uni ou multifocal dentro do órgão. Apresenta-se como massas de tamanho variável, de coloração que pode variar do cinzento pálido ao vermelho escuro ou roxo, de consistência mole e gelatinosa, muitas vezes contendo na superfície de corte áreas necróticas ou cheias de sangue; são lesões mal circunscritas, não encapsuladas, espalhadas aleatoriamente pelo parênquima esplénico, que podem coalescer destruindo a arquitetura normal do parênquima, e muitas vezes aderir aos órgãos adjacentes. São extremamente friáveis, cobertas por uma cápsula fina que pode roturar (Fry & McGavin, 2007; Thamm, 2012).

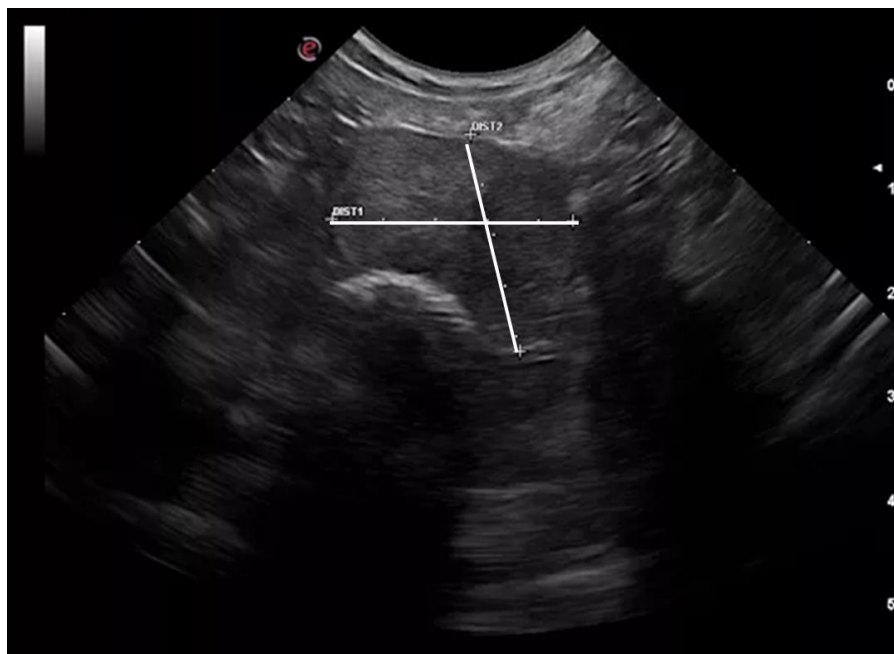
O estadiamento clínico para determinar a natureza e a extensão da doença deve incluir três projeções radiográficas torácicas (laterolateral direita, esquerda e ventrodorsal), hemograma e perfil de bioquímicas séricas completas, provas de coagulação, US abdominal e uma ecocardiografia, e caso necessário, uma laparotomia exploratória (Moraes et al., 2010; Thamm, 2012).

Muitos dos cães com HSA têm anemia, normalmente caracterizada pela presença de esquizócitos (devido a hemólise microangiopática) (Pintar et al., 2003), acantócitos (Hirsch, Jacobsen & Mills, 1981), excesso de GVs nucleados para o grau de anemia, corpos de *Howell-Jolly* e poiquilócitos no sangue periférico (Fossum, 2007). A anemia pode ser ou não regenerativa, dependendo da sua duração. Aparece trombocitopênia ligeira a grave em cerca de 75% a 97% dos casos (devida a CID) (Pintar et al., 2003; Hammond & Pesillo-Crosby, 2008). Além disto, por vezes existe leucocitose neutrofílica. As alterações bioquímicas séricas são tipicamente inespecíficas e podem incluir hipoalbuminémia, hipoglobulinémia e aumento ligeiro das enzimas hepáticas (Pintar et al., 2003). As provas de coagulação são muito úteis em cães com suspeita de HSA, uma vez que na maior parte dos pacientes são observadas perturbações na cascata de coagulação (Pintar et al., 2003; Maruyama et al., 2004; Maruyama et al., 2005;) e aproximadamente 50% dos pacientes têm alterações na coagulação que satisfazem os critérios para diagnóstico de CID (Maruyama et al., 2004). A abdominocentese revela uma hemorragia franca (efusão sanguinolenta ou serossanguinolenta), que geralmente não coagula. A citologia destes derrames raramente fornece um diagnóstico, porque apesar das células tumorais estarem provavelmente presentes, estão fortemente diluídas pela presença de sangue periférico abundante (Moraes et al., 2010; Thamm, 2012). Cães com hemoabdômen, anemia e outras alterações hematológicas concomitantes, como esquizócitos e trombocitopênia, são geralmente suspeitos de terem um HSA (Moraes et al., 2010).

Ecograficamente visualiza-se uma massa de tamanho variável, que pode ser totalmente sólida ou conter uma ou várias áreas centrais de acumulação de fluido anecóico (Wrigley, Park, Konde & Lebel, 1988). A massa pode ser iso, hipo ou hiperecóica, em relação ao restante parênquima esplênico, ou ter uma ecogenicidade mista (Figura 4). O HSA esplênico também pode tomar a forma de múltiplos nódulos hipo ou hiperecóicos, (semelhantes a hiperplasia nodular e HEM) (Mahoney, 2011) ou sob a forma de lesões alvo, com margens hipoeecóicas e um núcleo hiper ou isoecóico, que se assemelha a um centro de alvo (Cuccovillo & Lamb, 2002). Como as lesões alvo têm sido associadas a doenças malignas em seres humanos, tem-se sugerido que o mesmo possa acontecer no caso dos cães (Mahoney, 2011). Ohlerth et al. (2008) realizaram um estudo com uma amostra de 60 cães com alterações esplênicas detetáveis na US, para averiguar a sensibilidade da UCCE para diferenciar lesões malignas de benignas. Segundo os seus resultados uma hipoeecogenicidade moderada a extensa identifica claramente lesões malignas esplênicas.

Contudo, em nódulos hipercóicos, esta técnica tem valor limitado, sendo necessário recorrer à histologia. Na TC os HSAs esplênicos são geralmente grandes, complexos e hipoatenuantes nas imagens sem contraste (Wisner & Zwingenberger, 2015), com tendência para ter uma unidade *Hounsfield* inferior, quando comparados com massas não malignas (Fife et al., 2004). A citologia é muitas vezes inconclusiva devido à hemodiluição associada à amostra (Thamm, 2012). Por isso, na maioria das vezes, a única forma de diagnosticar definitivamente um HSA é por histopatologia, após esplenectomia. A biópsia por agulha fina, por vezes, é suficiente para obter o diagnóstico definitivo, e como existe risco de hemorragia, o paciente deve ser vigiado durante e após o procedimento (Moraes et al., 2010). Mesmo histologicamente o HSA pode ser difícil de encontrar, porque com alguma frequência existe hematoma em torno da neoplasia. Os HSAs são constituídos por células endoteliais anaplásicas e pleomórficas imaturas que formam espaços vasculares mal definidos e organizados aleatoriamente, que na maioria das vezes contêm quantidades variáveis de sangue não coagulado e/ou trombos (Fry & McGavin, 2007; Gamlem & Nordstoga, 2008; Thamm, 2012). Quando existe forte suspeita de HSA, pode-se recorrer também à imunohistoquímica para pesquisa do factor de *Von Willebrand* ou do CD31/PECAM (*platelet endothelial cell-adhesion molecule*), demonstrando desta forma a derivação endotelial que sustenta o diagnóstico de HSA (Gamlem & Nordstoga, 2008). Recentemente foram também identificados outros marcadores imunohistoquímicos (claudina-5 e CD117 (KIT)) que podem vir a mostrar-se potencialmente úteis na distinção entre as várias neoplasias caninas de origem endotelial vascular (Jakab et al., 2009; Sabbatini & Bettini, 2009).

Figura 4 – Cão de raça indeterminada (11 anos). HSA esplênico no corpo do baço (imagem original).



O tratamento de escolha para o HSA esplênico primário é a esplenectomia, porque além de remover o tumor, alivia a distensão abdominal e evita qualquer nova hemorragia. Os cães que apresentam choque hipovolêmico agudo não são candidatos à cirurgia e devem ser estabilizados adequadamente (Morais et al., 2010). Como os hematomas e hemangiomas podem ter uma "aparência" idêntica à do HSA, nunca se deve tomar uma decisão de eutan

ásia
eletiv Legenda – Massa esplênica hiperecóicas de contornos irregulares (as linhas
brancas delimitam os eixos maiores da massa).

a

durante a cirurgia, a menos que haja evidência de doença metastática disseminada (Morais et al., 2010). Mesmo aquando da existência de metástases ou outras doenças concomitantes a remoção do baço aumentado ou roturado pode ser benéfica a curto prazo. Contudo, a esplenectomia não está recomendada em caso de HSA no átrio direito, ressaltando-se a importância da realização de uma ecocardiografia antes do procedimento cirúrgico (Fossum, 2007). A quimioterapia pode ser utilizada como tratamento paliativo em alguns animais em que não é possível a esplenectomia e como tratamento adjuvante pós-operatório (Clifford, Mackin & Henry, 2000; Couto, 2014). Até agora as melhorias mais promissoras são de um estudo que combinou a quimioterapia (doxorubicina e ciclofosfamida) com o lipossoma encapsulado com muramil tripéptido que é um produto que aumenta a ativação dos macrófagos (o tempo médio de sobrevivência aumentou de 179 dias (apenas com quimioterapia) para 273 dias (com o protocolo de associação)) (Morais et al., 2010). Assim, o estudo dos mecanismos de metastização levou ao desenvolvimento de outros novos tratamentos que atrasam ou inibem a disseminação das células neoplásicas, incluindo quimioterapia intracavitária ou por inalação, utilização de imunomoduladores, agentes antimetastáticos, modificação da dieta e terapia genética (Clifford et al., 2000). Destas, sabe-se que a imunoterapia pós-cirúrgica ajuda a aumentar o tempo de sobrevida (Fossum, 2007; Fry & McGavin, 2007) e que a terapêutica multimodal que incorpora estas novas modalidades terapêuticas parece ser a melhor opção para cães com HSA (Clifford et al., 2000).

Apesar dos avanços da oncologia estarem a aumentar o tempo e a qualidade de vida destes

animais, o prognóstico continua a ser sempre reservado uma vez que a remoção do baço e simultaneamente da neoplasia primária por si só não melhora a sobrevivência, pois o tumor metastiza muito rapidamente (Clifford et al., 2000; Aronsohn et al., 2009). Por isso, cães com evidência de metastização têm um prognóstico muito reservado, sendo a cirurgia apenas paliativa (Thamm, 2012). O HSA esplênico tem uma taxa de mortalidade elevada (Smith, 2003), dependendo a média do tempo de sobrevida da abordagem terapêutica e da resposta individual de cada paciente a esse mesmo tratamento (Thamm, 2012).

ii. Linfoma esplênico

O linfoma esplênico primário, embora raro, pode produzir uma esplenomegália uniforme. Microscopicamente os folículos linfóides da polpa branca são substituídos e a polpa vermelha é ocupada, em diferentes graus, por linfócitos neoplásicos. Nos estágios avançados da doença, leucemias agudas e crônicas podem causar esplenomegália generalizada. A polpa vermelha torna-se hipercelular devido à extensa infiltração de células tumorais. Por vezes estas neoplasias esplênicas primárias podem originar lesões nodulares (Fry & McGavin, 2007). Na citologia, as neoplasias linfóides primárias são caracterizadas por uma população monomórfica de células linfóides, geralmente imaturas, com um padrão de cromatina fina, um ou mais nucléolos, citoplasma basófilo e vacuolização (Figura 5 e Figura 6) (Couto, 2014). Com base nos resultados do estudo de Crabtree, Spangler, Beard e Smith (2010) aquando da suspeita de linfoma esplênico, a punção deve ser apenas realizada se existirem alterações ultrassonográficas.

Figura 5 – Citologia de linfoma esplênico primário em cão (Imagem original).

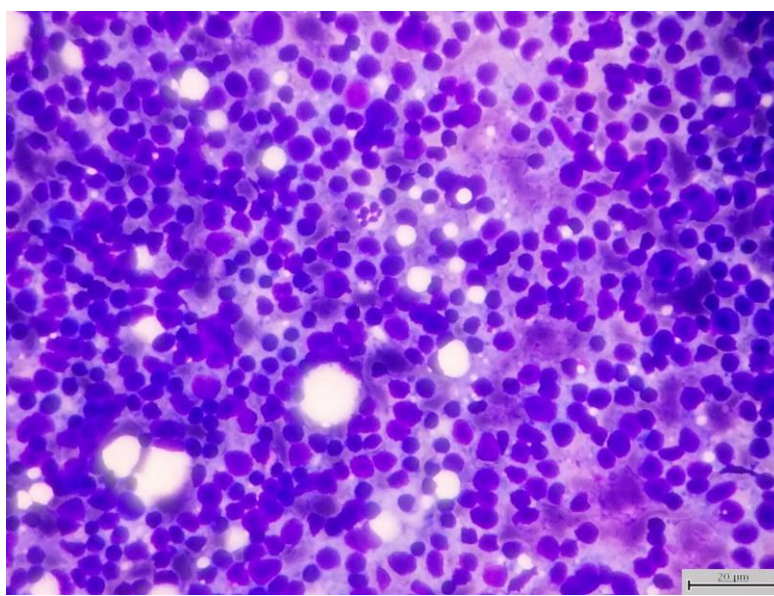
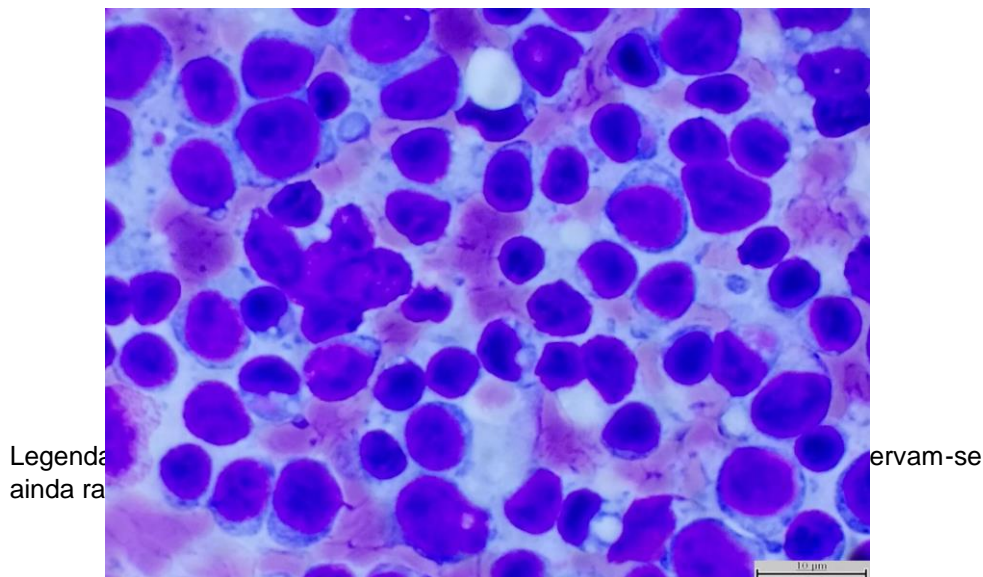


Figura 6 – Citologia de linfoma esplênico primário em cão (Imagem original).



iii. Sarcomas esplênicos não linfóides (NL) e não angiogênicos (NA)

O fibrossarcoma, leiomiossarcoma, mixossarcoma, osteossarcoma, lipossarcoma, sarcoma histiocítico e sarcoma indiferenciado têm sido descritos como tumores malignos primários esplênicos de origem mesenquimatosa (Weinstein, Carpenter & Schunk, 1989; Spangler, Culbertson & Kass, 1994). Os sinais clínicos associados a estes tumores são geralmente inespecíficos e envolvem anorexia progressiva e letargia, distensão abdominal (devido a derrame peritoneal ou massa), polidipsia e vômitos (Weinstein et al., 1989). Contrariamente ao que

Legenda - Células linfóides neoplásicas. Núcleos com vários nucléolos evidentes e dispersos. Frequentes núcleos "nus" (sem citoplasma). (Giemsa; Ampliação 1000x).

ocorre em cães com HSA esplênico, a rotura do baço e hemorragia são pouco frequentes (Fossum, 2007). Assim como certas neoplasias benignas, a sua superfície de corte pode ter uma textura fibrosa, devido à sua constituição por células fusiformes e fibras colagênicas. O mixossarcoma tem uma superfície de corte caracteristicamente mucinosa ou viscosa (Fry e McGavin, 2007). O diagnóstico citológico de sarcomas pode ser difícil uma vez que são tumores pouco esfoliativos (Couto, 2014). Em casos raros em que o tumor atinge uma grande dimensão, pode resultar em torção do baço (Morais et al., 2010).

O tratamento de escolha é cirúrgico, não existindo muitos ensaios clínicos que descrevam os benefícios da quimioterapia adjuvante. Apesar destas neoplasias terem origem em células diferentes, todas elas têm um grande potencial de metastização e por isso, como

grupo o tempo médio de sobrevivência após esplenectomia é de cerca de 4 meses, com mortalidade de 80-100% após 12 meses, havendo alguma variação dependendo do tipo de tumor (Morais et al., 2010). Num estudo de Spangler et al. (1994) o comportamento biológico foi estreitamente correlacionado com o índice mitótico observado: tumores com um índice mitótico inferior a 9 têm um melhor prognóstico em relação aos que têm um índice superior.

iv. Sarcoma histiocítico

As doenças histiocíticas caninas representam um desafio tanto a nível diagnóstico como terapêutico. Estas doenças são mais comuns nas raças Retriever e Cão Boieiro de Berna, apesar de também terem sido relatadas noutras raças. O baço pode ser afetado por um sarcoma histiocitário primário ou ser um local de disseminação de histiocitose maligna. O sarcoma histiocitário esplênico tem sido associado à síndrome hemofagocítica, caracterizada por uma anemia não hemolítica auto-imune devido à eritrofagia por histiócitos malignos (Morais et al., 2010). A doença histiocítica esplênica primária ou secundária tem sempre mau prognóstico. Muitas vezes, os cães acabam por morrer, mesmo após esplenectomia, devido à disseminação da doença. Tanto a lomustina como a doxorrubicina encapsulada em lipossomas têm sido sugeridas como terapêuticas farmacológicas, mas os estudos clínicos em larga escala são ainda restritos (Morais et al., 2010).

3.2.8.2. Neoplasia metastática

O baço não é um local comum de metastização e quando esta ocorre, geralmente é sob a forma de nódulos (solitários ou múltiplos) e não de esplenomegália uniforme. As neoplasias metastáticas esplênicas que levam a esplenomegália generalizada podem ter origem nas mesmas populações celulares hematopoiéticas (linfóides ou mielóides) que causam doenças neoplásicas primárias, metastizando essas células neoplásicas para o baço por via hematogénea (p.e, leucemia, mieloma múltiplo, eritrocitose primária). Quando ocorre metastização sob a forma de nódulos, o baço pode ser infiltrado por tumores secundários de linhas celulares mesenquimatosas (mastocitomas, fibrossarcoma, leiomiossarcoma e osteossarcoma) ou linhas celulares epiteliais (carcinomas, p.e, mamário, da próstata e do pulmão; ou carcinóides, p.e, quemodectomas). Estas neoplasias são geralmente muito invasivas, podendo envolver grandes áreas do baço, sendo o linfoma a neoplasia metastática mais comum (Fry & McGavin, 2007). Na TC as metástases aparecem muitas vezes como nódulos hipoatenuantes distribuídos por todo o parênquima esplênico ou na zona subcapsular. Após a administração de contraste, a conspicuidade dos nódulos é acentuada dado o maior contraste do parênquima esplênico circundante normal, podendo

visualizar-se por vezes um contraste periférico ligeiro e não uniforme (Wisner & Zwingenberger, 2015). As neoplasias metastáticas têm diferentes características citológicas, dependendo do grau de envolvimento e do tipo celular. Por isso, o tratamento das neoplasias esplénicas secundárias depende da abordagem terapêutica dirigida à doença primária, sendo geralmente necessária quimioterapia sistémica (Morais et al., 2010), para além da remoção da neoplasia primária (se for possível) e da esplenectomia.

3.2.9. Rotura esplénica

A rotura esplénica pode ocorrer geralmente secundária a traumatismo e com menos frequência de forma espontânea (Fry & McGavin, 2007). Quando a cápsula esplénica se torna mais fina (como é caso da esplenomegália associada a hematomas, enfartes e neoplasias) o baço fica suscetível. Em casos agudos, ao exame macroscópico, o baço está nitidamente contraído com a superfície enrugada. Aquando da rotura esplénica esta pode ser apenas um corte na cápsula, ou pode o baço estar dividido em duas ou mais partes. O sangue coagulado acaba por aderir à superfície do local de rotura e se esta não for fatal, acaba por cicatrizar. Por vezes pequenos fragmentos de parênquima esplénico dispersam-se pelo peritонеu, sendo designados de baços acessórios. Estes podem ser revascularizados e a condição resultante (esplenose) pode ser confundida com neoplasia (Bjorling, 2014), sendo que a UCCE permite a sua diferenciação (Rossi, Rabba, Vignoli, Haers, Terragni & Saunders, 2010). Ainda não se sabe quão funcionais são estes “baços”. Sabe-se que têm capacidade para realizar eritrofagocitose, e por isso presume-se que sejam capazes de remover eritrócitos envelhecidos, mas como a maioria tem um suprimento sanguíneo limitado, através de pequenas artérias, é pouco provável que sejam eficazes na filtragem de bactérias em circulação. Além disto, pensa-se que é necessário pelo menos metade da massa do baço original para manter a capacidade de proteção contra bacteriémias (Fry & McGavin, 2007). Os baços acessórios são relativamente comuns e podem ter uma grande importância clínica (Baptista, 2010). É importante ter em conta, embora raramente, os baços acessórios podem ser de origem congénita (Fry & McGavin, 2007).

4. Esplenectomia

A alta prevalência de massas esplênicas em cães, associada à acessibilidade cirúrgica do baço, resulta num número relativamente grande de esplenectomias em medicina veterinária (Spangler & Kass, 1997). A diferenciação entre lesões esplênicas malignas e benignas antes da esplenectomia seria útil aquando das decisões de tratamento para melhor aconselhar os proprietários sobre a extensão e progressão da doença (Gomaa et al., 2010), pois nem sempre é fácil para estes optar pela cirurgia uma vez que o prognóstico varia substancialmente com o diagnóstico histopatológico (que normalmente não é conhecido antes da cirurgia) e porque tanto a cirurgia como o pós-operatório são geralmente dispendiosos. Contudo, frequentemente essa decisão deve ser feita rapidamente, pois os pacientes apresentam sinais clínicos graves geralmente relacionados com uma hemorragia abdominal (Wendelburg, O'Toole, McCobb, Price, Lyons & Berg, 2014).

Antes da cirurgia é obrigatória a avaliação da existência de possíveis metástases, por isso a avaliação do resto do abdómen e do tórax devem ser sempre realizadas (Holt, Van Winkle, Schelling & Prymak, 1992).

A esplenectomia consiste na remoção cirúrgica do baço e deve ser tão agressiva quanto possível para remover todo o tecido afetado (Thamm, 2012). É realizada principalmente em cães com lesões neoplásicas nodulares, rotura e torção esplênica, e menos frequentemente em caso de abscesso esplênico ou esplenomegália marcada (p.e, linfoma) (Smeak, 2008). A esplenectomia está contraindicada em pacientes com aplasia e hipoplasia da medula óssea, porque em ambos os casos o baço é o principal local de hematopoiese; e em doenças imunomediadas (p.e, anemia ou trombocitopenia imunomediada), a não ser que não sejam responsivas à terapêutica médica (fármacos imunossupressores como p.e, corticosteróides, ciclosporina e azatioprina) ou que os efeitos secundários destes sejam intoleráveis (Fossum, 2007; Smeak 2008). A cirurgia esplênica é mais comum em cães de meia-idade ou idosos, e por isso deve ter-se cuidados adicionais para cobrir as necessidades metabólicas e nutritivas destes pacientes. Além disto, deve investigar-se a existência de doenças e/ou processos concomitantes que podem influenciar a cirurgia e/ou o pós-operatório (Fossum, 2007).

Se o paciente dá entrada em choque hipovolémico (p.e, na torção esplênica ou hemoabdómen) estabiliza-se com fluidoterapia IV e antibioterapia (Fossum, 2007). Assim, a desidratação e as alterações electrolíticas e ácido base devem ser corrigidas antes da cirurgia. Em animais com hidratação normal e com hematócrito inferior a 20% ou concentração de hemoglobina inferior a 7,5 g / dL, a transfusão de sangue ou a

administração de hemoglobina purificada (oxiglobina) no pré-operatório, podem ser benéficas. De qualquer forma, deve ter-se sangue disponível para transfusão, pois o baço congestionado e aumentado de tamanho, pode romper durante a manipulação, com consequente hemorragia abdominal. Em caso de suspeita de CID, a administração de plasma com ou sem heparina pode ser útil. Aos animais desidratados devem ser administrados fluídos antes da cirurgia (Fossum, 2007; Smeak, 2008). Alterações do ritmo cardíaco são comuns nestes pacientes, em particular nos casos de torção e massa esplênica acompanhada de hemoabdômen e/ou anemia (cerca de 20% dos cães podem desenvolver arritmias ventriculares associadas aos tumores esplênicos), estando por isso recomendada a realização de um ECG, antes da cirurgia para formular o plano anestésico mais indicado, e durante e após a cirurgia de forma a monitorizar o pós-operatório da melhor forma (Fossum, 2007; Smeak, 2008). Apesar de que em alguns destes pacientes as arritmias possam ser difíceis de controlar, até que o baço seja removido cirurgicamente (Morais et al., 2010), deve-se ter sempre à disposição fármacos antiarrítmicos como a lidocaína (Tilson, 2003; Fossum, 2007), assim como oxigénio, que também pode contribuir para a resolução das arritmias ventriculares (Tilson, 2003; Baptista, 2010).

Quando existe anemia deve-se sempre realizar-se um perfil de coagulação antes da cirurgia, exceto nos casos de traumatismo. Aos pacientes anémicos deve ser dado oxigénio antes da indução da anestesia e durante a recuperação. Devem utilizar-se fármacos anticolinérgicos para prevenir a bradicardia e os barbitúricos devem ser evitados porque levam a congestão esplênica. A acetilpromazina também deve ser evitada devido ao risco de sequestro de GVs, hipotensão e impacto na função das plaquetas (Fossum, 2007). O tratamento antibiótico pré-operatório em animais com doença esplênica depende da natureza da doença subjacente, idade do animal, da existência de doenças concomitantes e duração da cirurgia. Em animais saudáveis, a administração pré-cirúrgica de antibióticos é considerada menos importante e geralmente é realizada durante a indução anestésica e suspendida nas primeiras 24 horas, pois as complicações sépticas pós-cirúrgicas em cães são raras. Quando há oclusão vascular (p.e, torção esplênica), pode ocorrer necrose do tecido esplênico, que favorece o crescimento de bactérias no baço, e por isso a terapêutica antibiótica está sempre indicada (p.e, cefazolina 22 mg/Kg IV). Em animais imunodeprimidos ou debilitados, está indicado fazer terapêutica antibiótica de longo prazo (Bjorling, 2014).

A esplenectomia pode ser parcial (esplenorráfia) ou total. A primeira está indicada em animais com lesões traumáticas ou localizadas, e permite preservar a função do órgão (Fossum, 2007), no entanto a segunda permite um melhor controlo de hemorragias subsequentes (Smeak, 2008) sendo realizada principalmente em animais com neoplasia, torção esplênica ou traumatismos graves que levam a hemorragias que não podem ser controladas e que põem em risco a vida do animal (Fossum, 2007). Uma vez que a maioria dos animais que realizam esplenectomia está em estado crítico, o procedimento escolhido

deve ser rápido, mas seguro (Smeak, 2008).

Para o procedimento cirúrgico coloca-se o animal em decúbito dorsal, e faz-se a tricotomia e assépsia da totalidade do abdômen ventral. A incisão é realizada na linha média do abdômen ventral, devendo estender-se desde o apêndice xifóide até a um ponto caudal à cicatriz umbilical, e ser suficientemente larga de forma a permitir a exteriorização e manipulação do baço (na maior parte das vezes aumentado de tamanho) e ainda a exploração da cavidade abdominal (Fossum, 2007). Quando a lesão é muito grande ou em animais em que se suspeita de neoplasia é geralmente necessário aumentar a incisão, para se permitir a exteriorização e manipulação de forma segura, e a exploração abdominal completa (Tilson, 2003; Fossum, 2007; Smeak, 2008). A utilização de retratores abdominais do tipo *Balfour* permite uma melhor exposição da cavidade abdominal (Smeak, 2008). Também o aspirador cirúrgico é um instrumento importante neste tipo de cirurgia, principalmente quando existe hemoabdômen, pois ao retirar o líquido livre presente na cavidade abdominal permite uma melhor exploração dos órgãos (Tilson, 2003; Smeak, 2008). A manipulação do baço deve ser o mais cuidadosa possível, para evitar a rotura das lesões e/ou do baço e consequentemente hemorragia, disseminação de células tumorais, agentes infecciosos ou fragmentos necróticos pelo peritôneo (Smeak, 2008), sendo mais seguro por parte do cirurgião utilizar a palma das mãos do que os dedos, tendo em conta a friabilidade do baço na maioria das doenças esplênicas (Tilson, 2003).

Na esplenectomia total, após abertura e exploração da cavidade abdominal, exterioriza-se o baço e colocam-se esponjas de laparotomia humedecidas ou compressas de laparotomia em redor dos bordos da incisão, por baixo do baço. O primeiro passo consiste em desbridar e isolar as veias e artérias do hilo, à medida que vão penetrando no parênquima esplênico. Depois faz-se individualmente uma laqueação simples com transfixação ou, de preferência, uma laqueação dupla, com fio absorvível (se possível) ou não, e secciona-se (Fossum, 2007). Segundo Bjorling (2014) para reduzir as lesões nestes vasos e naqueles que vascularizam a porção esquerda do pâncreas, a ligadura deve ser feita o mais próxima possível do hilo. Se for possível, devem manter-se os pequenos ramos gástricos que irrigam o fundo gástrico. Esta técnica, apesar de morosa, é segura e permite manter a vascularização dos órgãos adjacentes, sendo por isso o procedimento geralmente utilizado (Tilson, 2003; Fossum, 2007; Smeak, 2008). Além da técnica acima mencionada, existe outra mais simples e rápida, o que é vantajoso pois muitos dos pacientes estão em estado crítico (mesmo depois de estabilizados). Para além dos vasos esplênicos hilares, laqueiam-se as artérias gástricas pequenas. Apesar de existir alguma contradição entre autores, segundo os resultados do estudo de Hosgood, Bone, Vorhees e Reed (1989) a secção das artérias gástricas pequenas não compromete a irrigação do fundo gástrico. Fossum (2007) apresenta ainda outra alternativa em que se abre a bolsa omental e isola-se a artéria esplênica; depois identifica-se o ramo que irriga o lobo pancreático esquerdo, e faz-se uma

dupla ligadura da artéria esplênica distal a esta ramificação, evitando assim a interferência com o fluxo sanguíneo do ramo pancreático da artéria esplênica que poderia levar a isquemia pancreática e peritonite. Em alguns casos utiliza-se um bisturi ecograficamente ativado que reduz ao mínimo a necessidade de ligaduras vasculares (Royals, Ellison, Adin, Wheeler, Sereda & Krotscheck, 2005). Em qualquer situação que exista uma massa, tem que se laquear os vasos das suas aderências ao omento (Tilson, 2003; Smeak, 2008). Deve ter-se em atenção que em pacientes com neoplasias (particularmente se estiverem debilitados), a cicatrização pode ocorrer de forma deficiente, por isso, recomenda-se a utilização de fio de sutura monofilamentar reabsorvível ou não, para encerrar as incisões abdominais (Fossum, 2007). Antes de encerrar a cavidade abdominal, o pâncreas deve ser inspecionado, de forma a averiguar se existe comprometimento do mesmo e se é necessário realizar uma pancreatectomia parcial (Baptista, 2010). Após a remoção do baço pode ocorrer um episódio de hipotensão por depleção do volume sanguíneo. Por isso, a pressão arterial deve ser cuidadosamente monitorizada durante a cirurgia (Fossum, 2007). Em caso de torção (aguda ou crônica) não se faz a reversão do pedículo esplênico devido ao risco de difundir para a circulação sanguínea (através da circulação portal) trombos, microtrombos, radicais livres e outros componentes vasoativos provenientes do tecido isquêmico (Baptista, 2010). Assim, dividem-se os vasos do pedículo, laqueando-os (a laqueação em massa do pedículo não permite uma correta hemostase) com o pedículo “torcido”. Segundo Smeak (2008) a reversão do pedículo pode ser realizada distalmente ao pâncreas, laqueando-se os principais vasos esplênicos. A gastropexia preventiva é recomendada em casos de torção para evitar que o estômago volte a movimentar-se e a sofrer torção (Fossum, 2007). Nas outras situações de esplenectomia não é necessário realizar gastropexia preventiva, pois a remoção do baço não está associada ao aumento da incidência da SDTG (Goldhammer, Haining, Milne, Shaw & Yool, 2010).

A principal complicação da esplenectomia é a hemorragia, sendo a causa mais frequente de morte em cães com lesões esplênicas não neoplásicas (Tilson, 2003; Smeak, 2008). Uma hemorragia pode indicar falha na técnica cirúrgica (p.e, não laqueação de todos os vasos na esplenectomia total) ou CID (que pode estar associada a lesões neoplásicas ou torção esplênica), sendo os cães com neoplasias muito propensos a esta última, e por isso a sua observação deve ser mais frequente (Tilson, 2003; Fossum, 2007). Assim, se na esplenectomia total a técnica realizada para laquear os vasos for a correta, o risco de hemorragia é muito baixo, sendo este maior aquando de esplenectomia parcial ou biópsia esplênica. Por isso, após uma biópsia esplênica ou esplenectomia, o paciente deve permanecer em observação durante 24 horas e o hematócrito deve ser avaliado em períodos regulares, até que o animal estabilize. Aos pacientes anémicos deve ser administrado oxigénio. Para além da administração de analgesia, a fluidoterapia deve ser mantida até que o animal seja capaz de hidratar-se por si mesmo e as alterações

electrolíticas e ácido-base estejam corrigidas. Depois da cirurgia pode ocorrer leucocitose moderada, uma vez que o baço tem influência sobre a produção de leucócitos da medula óssea. No entanto, se a leucocitose for excessiva ou prolongada, pode ser indicativa de infecção (p.e, abscesso esplênico ou peritonite). O aumento do número de corpos de *Howell-Jolly*, eritrócitos nucleados, células alvo ou plaquetas também é normal após esplenectomia. Outras complicações incluem abscessos, pancreatite traumática e fistulização gástrica devido a alterações do fluxo sanguíneo gástrico (Fossum, 2007). Podem ocorrer vômitos como consequência da isquemia pancreática, em particular aquando de esplenectomia devida a torção, pois a irrigação pancreática pode ter sofrido alguma alteração, a laqueação dos vasos pode não ter sido feita corretamente (Tilson, 2003; Fossum 2007) ou a manipulação traumática conduziu a pancreatite (Bjorling, 2014). Apesar da esplenectomia tornar o animal mais suscetível a certos organismos (p.e, *Mycoplasma*) (Fry & McGavin, 2007), contrariamente ao que acontece em humanos, o risco de complicações sépticas após esplenectomia em cães parece ser apenas significativo em animais previamente imunodeficientes (p.e, aquando de terapêuticas imunossupressoras como no caso da anemia hemolítica imunomediada) (Tilson, 2003; Fossum, 2007). No entanto, existem casos relatados em que a esplenectomia associada à destartarização leva a abscessos múltiplos, septicémia ou morte do animal (Fossum, 2007). Infecções subclínicas por hemoparasitas (p.e, *Babesia*, *Ehrlichia*, *Mycoplasma*) prévias à cirurgia podem manifestar-se após esta (Fossum, 2007).

Nos casos de doença crónica, a cirurgia pode ser atrasada por um período de tempo razoavelmente curto, embora seja recomendado que a cirurgia seja realizada o quanto antes. Deve ter-se sempre em consideração que em certas doenças ou processos, um atraso do diagnóstico pode conduzir a um mau prognóstico, por desenvolvimento de necrose esplénica, sépsis, peritonite e/ou CID (Fossum, 2007).

5. Prognóstico

Apesar da evolução das técnicas de diagnóstico, em particular as imagiológicas, a diferenciação entre lesões malignas e benignas no período pré-operatório até ao momento não pode ser realizada com a total eficácia o que não permite proporcionar ao proprietário um prognóstico mais preciso. Contudo, segundo o estudo de Wendelburg et al. (2014) a presença de anemia e/ou trombocitopenia pré-cirúrgicas e o desenvolvimento de arritmias ventriculares durante a cirurgia são fatores de risco associados à morte pós-cirúrgica de cães submetidos a esplenectomia por massas esplénicas, sendo fundamental atuar-se preventivamente de forma a controlar-se todos os focos de potenciais hemorragias intraabdominais e evitar a síndrome de CID.

O tempo de sobrevivência a curto prazo geralmente é influenciado pela gravidade das alterações na pressão arterial, perfusão tecidual, capacidade de transporte de oxigénio e coagulação; pela possibilidade de grandes massas fazerem obstrução parcial da veia cava caudal e da veia porta, alterando o seu fluxo sanguíneo; e pelos efeitos sistémicos da anestesia geral. Também a idade e o estado geral de saúde do paciente podem influenciar o risco de morte no período pós-operatório (Wendelburg et al., 2014).

Já o tempo de sobrevida a longo prazo é geralmente influenciado pelo diagnóstico histopatológico. Assim, e apesar dos diversos tipos de lesões esplénicas não neoplásicas e neoplásicas benignas no cão apresentarem em geral um bom prognóstico associado a longos tempos de sobrevivência (Morais et al., 2010), muitos proprietários optam por realizar eutanásia ao seu cão. Tal é devido ao mau prognóstico das lesões esplénicas malignas, mesmo quando indicada quimioterapia adjuvante para a lesão neoplásica e em particular se houver evidência de lesões metastáticas. A presença de lesões hepáticas concomitantemente com lesões esplénicas aumenta a probabilidade de um processo maligno (Irausquin et al., 2008). Por isso ressalta-se a importância de um diagnóstico correto e esplenectomia precoce, pois podem resultar, em períodos de sobrevivência mais longos (Gomaa et al., 2010).

III. Prevalência da Doença Esplénica em Cães e Sobrevivência Após Esplenectomia

1. Objetivos

O principal objetivo deste estudo retrospectivo é avaliar a importância das doenças esplénicas em cães que foram submetidos a esplenectomia total, de forma a vir a proporcionar aos proprietários um melhor esclarecimento relativo ao prognóstico com base em dados concretos antes do conhecimento do diagnóstico histopatológico, para que possam decidir sobre o tratamento tendo em conta o maior número de informação possível. Assim, este estudo propôs-se a:

- Avaliar a prevalência das doenças esplénicas em baços caninos submetidos a diagnóstico histopatológico de pacientes do HVR;
- Realizar uma análise de sobrevivência dos cães submetidos a esplenectomia total, de forma a analisar se o prognóstico histopatológico coincide com o que se observou de facto;
- Determinar se certos achados clínicos, como a presença de anemia, trombocitopenia e hemoabdómen antes da cirurgia podem influenciar o prognóstico.

2. Material e métodos

a. Critérios de inclusão de animais no estudo

Para este estudo, foram incluídos os pacientes que realizaram esplenectomia total, no HVR, durante o período de 1 de Janeiro de 2013 a 31 de Abril de 2016. Foram então admitidos pacientes do HVR ou referenciados de outras clínicas ou hospitais veterinários, de qualquer idade, sexo, estado reprodutivo e raça. Todos os animais foram seguidos pelo menos durante um período de 6 dias após a cirurgia (a não ser os casos que não tenham sobrevivido durante este período de tempo). Foi também considerado critério de inclusão a presença de toda a informação clínica (na ficha clínica do paciente) relevante para este estudo, que incluiu: a idade; a raça; o sexo; o valor do hematócrito (%) presente no hemograma; o valor das plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$) do hemograma e, se necessário, do esfregaço sanguíneo; a presença ou ausência de líquido livre abdominal e as suas características; a

data de cirurgia, o diagnóstico histopatológico definitivo; a última data de seguimento; a presença ou ausência do evento “morte” e se este esteve ou não relacionado com a doença esplénica.

b. Critérios de exclusão de animais no estudo

Os animais referenciados que não realizaram o seguimento ou controlo no HVR, não foram incluídos. Também foram excluídos os cães, em que apesar de ter sido realizada a remoção completa do baço, por diferentes causas, não foram realizados os respetivos diagnósticos histopatológicos.

c. Protocolo

Os dados para a realização deste estudo foram obtidos a partir das fichas clínicas dos pacientes, presentes num sistema de gestão de base de dados que utiliza o *software Qvet®*, existente no HVR, elaboradas pelos funcionários da receção (no que diz respeito às informações do animal), e pelos médicos veterinários que integram a equipa do caso em questão. Para a realização do hemograma, foi colhida uma amostra de sangue periférico, colocada num tubo com EDTA e analisada por um equipamento automático *BC – 5000Vet* da *Mindray®*. Na maioria dos casos, para além do hemograma, foi realizado um esfregaço sanguíneo (coloração de Giemsa), sendo este analisado por um médico veterinário experiente, de forma a verificar se a trombocitopenia era verdadeira e não devida à agregação plaquetária. O exame ultrassonográfico, assim como a recolha de líquido livre abdominal (no caso de estar presente) foi realizado por um médico veterinário ecografista, recorrendo ao *MyLab™30Gold Cardiovascular®* da *Esaote*. Nos casos, em que houve recolha de líquido livre abdominal, este foi enviado para o laboratório do HVR, que procedeu à sua análise citológica. Após a esplenectomia, as peças cirúrgicas foram acondicionadas em formol a 10% e armazenadas durante um período máximo de 48 horas no HVR em refrigeração, até serem recolhidos por dois laboratórios nacionais, o VetPat e DNAtch, que procederam à análise macro e microscópica das peças, a fim de dar a conhecer o diagnóstico definitivo.

d. Estatística

Depois de recolhidos, os dados foram organizados de forma a criar uma base de dados no programa *Microsoft Office Excel 2013®* (*Microsoft Office 2013 ®*) e a sua análise estatística realizada através do *software R®* (versão 3.2.5.) e da extensão *R Commander*.

Em primeiro lugar, realizou-se uma análise descritiva dos dados, através de estatística descritiva com análise univariada dos dados recolhidos, tabelas e gráficos, e cálculo das características amostrais, isto é, média e desvio padrão para as variáveis com uma distribuição normal, ou intervalo inter-quartil quando os dados não tinham uma distribuição normal. Em relação à análise da distribuição apenas foi realizada para a idade da amostra, através do teste de *Shapiro-Wilk*.

Posteriormente efetuou-se a análise de sobrevivência, cuja variável dependente é o tempo até à ocorrência de determinado evento, que neste estudo era a morte. Assim, neste caso, o tempo de sobrevivência foi definido como o período desde a data de cirurgia até à morte do animal. A grande vantagem da análise de sobrevivência, quando comparada com a análise “clássica”, é que permite utilizar a informação de todos os participantes até ao momento em que estes desenvolvem o evento ou são censurados (indivíduos que não sofrem o "evento" durante o período de estudo, não sendo conhecido o tempo exato de sobrevida (Botelho, Silva & Cruz, 2009). Assim, a análise de sobrevivência é a prática ideal para analisar respostas binárias (ocorrência ou não de um evento) em estudos longitudinais que se caracterizam por um tempo de seguimento diferente entre os indivíduos e onde ocorrem perdas de *follow-up* (Rebasa, 2005). Desta forma obtiveram-se os tempos de sobrevida através do método de *Kaplan-Meier* ou método do produto-limite, que divide o tempo de seguimento em intervalos, cujos limites correspondem ao tempo de seguimento em que houve eventos (Botelho et al., 2009). Foram assim realizadas curvas de *Kaplan-Meier* para a totalidade dos animais da amostra e para grupos consoante o diagnóstico histopatológico definitivo. O grupo 1 englobou animais com lesões não neoplásicas e/ou neoplásicas benignas e o grupo 2 cães com pelo menos uma lesão neoplásica maligna, isolada ou associada a uma lesão neoplásica benigna. Esta divisão teve como objetivo agrupar as lesões consoante o prognóstico esperado. Por isso, entendeu-se que as neoplasias benignas, por terem, em geral, um prognóstico favorável, fossem incluídas com as doenças não neoplásicas, pois caso fossem agrupadas com as lesões neoplásicas malignas, apesar do baixo número de casos, poderiam afetar de forma positiva a análise do tempo de sobrevivência destas últimas. Também para a totalidade da amostra foram realizadas e analisadas curvas de sobrevivência para a presença ou ausência de cada dos fatores referidos acima: anemia, trombocitopenia e hemoabdomen pré-cirúrgicas. Para além disto, para avaliar se a diferença entre curvas de sobrevivência diferentes (para cada fator) era estatisticamente significativa utilizou-se o teste de *Logrank*, sendo que apenas foram considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$.

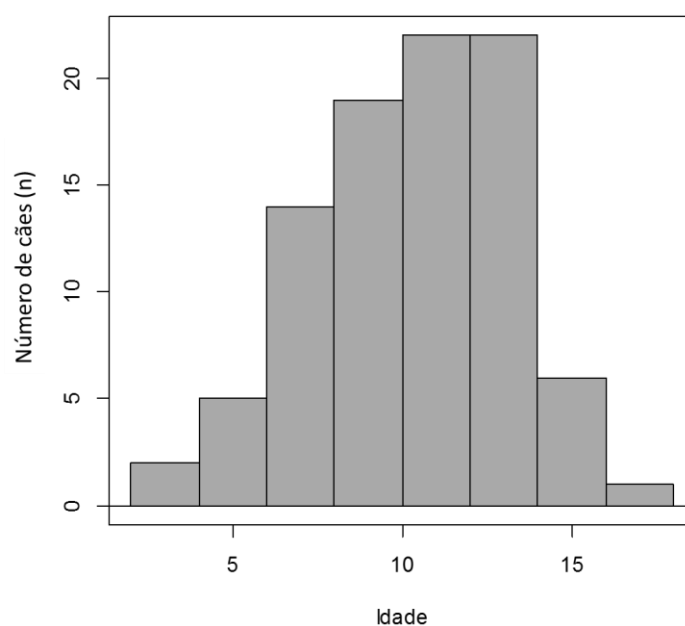
3. Resultados

a. Caracterização da amostra em estudo

Com base nos critérios mencionados anteriormente, o presente estudo incluiu uma amostra de 91 cães (n=91). Destes, 21 (23,08%) foram referenciados e após cirurgia fizeram o seguimento no HVR (geralmente por falta de meios dos locais de referência) até que a lesão que deu origem à remoção esplênica estivesse resolvida e o animal recuperado, ou que, em certos casos, fosse realizada a eutanásia ou o animal morresse de forma natural; os restantes 70 (76,92%) cães eram pacientes do HVR, sendo que a maioria, por serem pacientes seniores, eram acompanhados no hospital pelo menos há 4 anos e em alguns casos havia conhecimento das lesões esplênicas observadas por meios complementares de imagiologia.

Considerando a totalidade da amostra, relativamente ao sexo, 58 (63,74%) eram machos e 33 (36,26%) fêmeas. Quanto à faixa etária esta apresentou uma distribuição normal ($p\text{-value} = 0.12 > 0,05$) que compreendeu animais entre os 2 e os 17 anos, com uma média de idade de $10,78 \pm 2.97$ anos (Gráfico 1). Relativamente à raça, 26 (28,6%) dos cães eram de raça não determinada, enquanto que 65 (71,4%) de raça pura. Destes, as raças mais representadas foram as de porte médio-grande como é o caso do Retriever do Labrador (n=18; 19,8%), Cão de Pastor Alemão (n=8; 8,8%), Rottweiler (n=5; 5,5%), Boxer (n=4; 4,4%), Rhodesian Ridgeback (n=2; 2,2%), Siberian Husky, Braco Alemão, Basset Hound, Cão de Dalmácia, Perdigueiro Português e Golden Retriever (n=6; 6,6%), seguidas das de porte grande-gigante como o Dogue Alemão (n=3; 3,3%), Cão da Serra da Estrela (n=3; 3,3%), Rafeiro do Alentejo (n=2; 2,2%), Cane Corso Italiano e Cão de Montanha dos Pirinéus (n=2; 2,2%), e por último cães de raça de pequeno porte Cocker Spaniel (n=4; 4,4%), Bouledogue Francês (n=2; 2,2%), Yorkshire Terrier, Schnauzer Miniatura, Beagle, Caniche e Podengo Português (n=5; 5,5%).

Gráfico 1 - Distribuição da idade dos pacientes



b. Variáveis clínicas

i. Anemia e trombocitopénia

Observou-se a presença de anemia (Hct < 33%) em 42 (46,15%) cães e trombocitopénia (< 117.000/microlitro) em 43 (47,45%) dos animais (Tabela 1.).

ii. Hemoabdómen

Foi possível observar que 48 cães (52,75%) apresentavam sangue livre na cavidade abdominal (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição e frequência relativa das variáveis clínicas

	N	%
Anemia pré-cirúrgica		
Sim	42	46,2
Não	49	53,8
Trombocitopénia pré-ciúrgica		
Sim	43	47,5
Não	48	52,3
Hemoabdómen		
Sim	48	52,3
Não	43	47,5

c. Variáveis histopatológicas

Relativamente às análises histopatológicas realizadas, 55 (60, 4%) foram classificadas como não-neoplásicas; 36 (40%) neoplásicas, e destas 6 (6,6%) benignas, 28 (30,8%) malignas e 2 (2,2%) apresentavam ambos os tipos neoplásicos. Quanto às peças com diagnóstico definitivo de lesões não neoplásicas, observou-se 13 (14, 2%) com hematoma subcapsular, 6 (6,6%) com hiperplasia nodular, 10 (11%) com hematoma subcapsular e hiperplasia nodular, 1 (1,1%) com hematoma subcapsular, hiperplasia nodular e enfarte esplénico; 2 (2,2%) com hiperplasia linfóide; 16 (17,6%) com congestão/torção esplénica; 2 (2,2%) com HEM e congestão esplénica; 2 (2,2%) com fratura esplénica; e 3 com esplenite (3,3%). Quanto às lesões tumorais, considerou-se 4 (4,4%) com hemangioma; 2 (2,2%) com mielolipoma; 21 (23,1%) com HSA; 4 (4,4%) com sarcoma não linfóide e não angiogénico; e 3 (3,3%) com linfoma esplénico. Das peças com neoplasias mistas 1 (1,1%) apresentava HSA e hemangioma; e 1 (1,1%) sarcoma e hemangioma (Tabela 2).

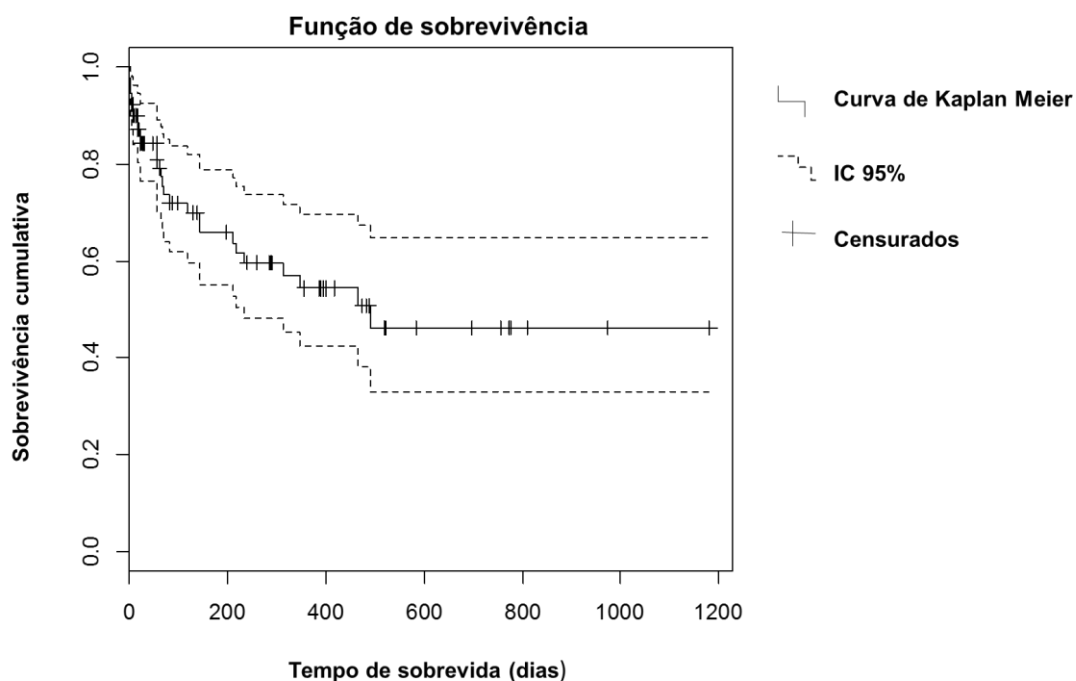
Tabela 2 – Distribuição e frequência relativa do diagnóstico histopatológico

Diagnóstico Histopatológico	N	%
Não-neoplásica	55	60,4
Congestão/Torção	16	17,6
Hematoma	13	14,2
Hematoma e HN	10	11
Hiperplasia nodular	6	6,6
Esplenite	3	3,3
Fratura esplênica	2	2,2
HEM e Congestão	2	2,2
Hiperplasia linfóide	2	2,2
Hematoma, HN e Enfarte	1	1,1
Neoplásica	36	39,6
Maligna	28	30,8
HSA	21	23,1
Sarcoma NL e NA	4	4,4
Linfoma	3	3,3
Benigna	6	6,6
Hemangioma	4	4,4
Mielolipoma	2	2,2
Benigna e Maligna	2	2,2
HSA e Hemangioma	1	1,1
Sarcoma e Hemangioma	1	1,1

d. Análise de sobrevivência

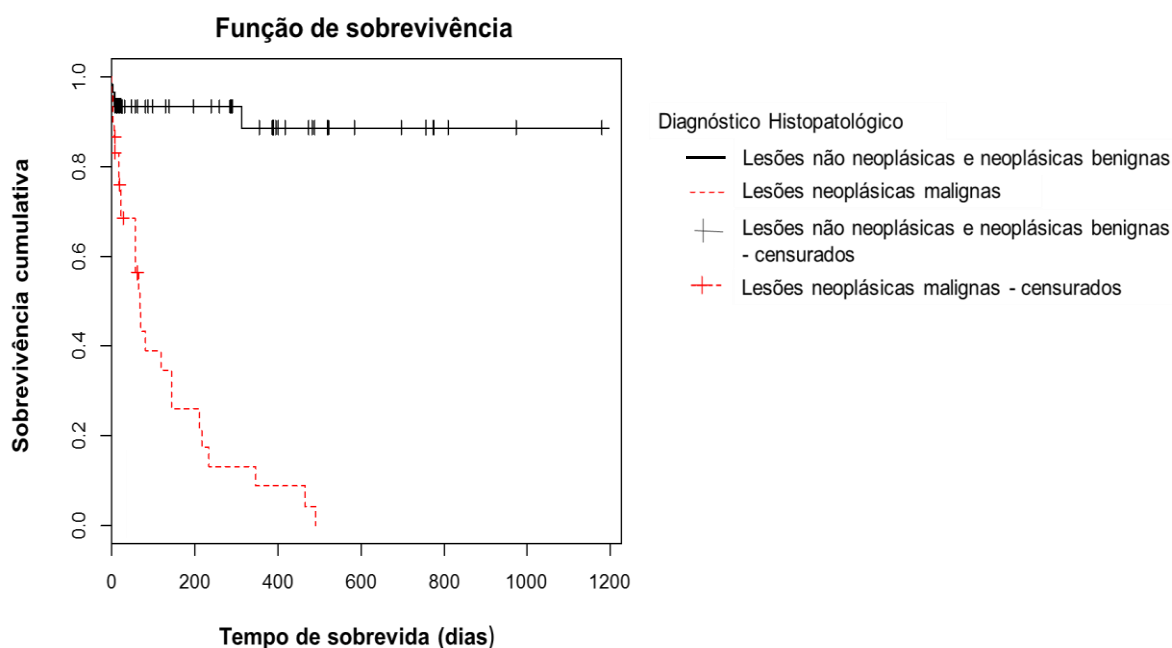
Tendo em conta a amostra total (n=91), 30 (33%) dos pacientes morreram de forma natural ou foram submetidos a eutanásia devido à lesão esplênica ou aos seus efeitos deletérios. Para a análise do tempo de sobrevida, 61 cães foram censurados, uma vez que ainda se encontravam vivos na última consulta ou telefonema de seguimento, ou morreram ou foram submetidos a eutanásia por causas não relacionadas com a doença esplênica. Assim, o tempo de sobrevida mediano para a totalidade da amostra foi de 492 dias (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Análise de sobrevivência *Kaplan-Meier* da amostra total



Para realizar a análise de sobrevivência, tendo em conta o diagnóstico histopatológico, os animais foram divididos no Grupo 1 – animais com lesões não neoplásicas (n=55; 60,4%) e neoplásicas benignas (n=6; 6,6%) – cujo valor da mediana para o tempo de sobrevida não foi possível calcular pois mais de 50% dos animais ainda se encontravam vivos até ao fim do estudo. Neste grupo sobreviveram 56 dos 61 cães (91,8%) e morreram apenas 5 (8,2%), sendo o período de maior mortalidade, os primeiros 8 dias de pós-operatório, representando 4 dos 5 cães (80%) que morreram. No Grupo 2 – animais aos quais foi diagnosticada pelo menos uma lesão neoplásica maligna (n=30; 33%) – obteve-se um valor de mediana de 67 dias para o tempo de sobrevida. Morreram 25 dos 30 cães (83,3%) e sobreviveram apenas 5 (16,7%), sendo o maior período de mortalidade após os primeiros 8 dias da esplenectomia e durante o primeiro ano. Assim, no intervalo de 0 a 15 dias após a esplenectomia dos 30 animais morreram 5 (16,6%), até aos dois meses 10 (33,3%), até ao primeiro ano 8 (26,7%) e com mais de um ano apenas 2 (6,7%). Ao comparar os dois grupos, consoante o tipo de lesão verifica-se uma diferença significativa ($p= 1.14e-12$) no tempo de sobrevida (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Análise de sobrevivência *Kaplan-Meier* para o tempo de sobrevida consoante o diagnóstico histopatológico



Relativamente aos pacientes que estavam anémicos previamente à cirurgia (n=42; 46,2%) obteve-se um valor de mediana de 217 dias de tempo de sobrevida. Já para os animais em que o valor do hematócrito estava dentro dos parâmetros normais (n=49; 53,8%) não foi possível calcular o tempo mediano de sobrevida uma vez que mais de 50% dos animais ainda se encontravam vivos até ao fim do estudo. Comparando os dois grupos, é possível verificar que existe uma diferença significativa ($p= 0.03$) no tempo de sobrevida entre os pacientes que se encontravam anémicos e os pacientes que apresentavam os parâmetros hematológicos dentro da normalidade (Gráfico 4).

Tendo em conta os pacientes que apresentavam trombocitopénia (n=43; 47,5%), o tempo mediano de sobrevivência foi de 81 dias. Também, neste caso, para os cães com os valores de plaquetas normais (n=48; 52,3%) não foi possível calcular o tempo mediano de sobrevida uma vez que mais de 50% dos animais ainda se encontravam vivos até ao fim do estudo. Verifica-se uma diferença significativa nas curvas de *Kaplan-Meier* dos dois grupos de animais ($p= 0.001$) (Gráfico 5).

Gráfico 4 - Análise de sobrevivência *Kaplan-Meier* para o tempo de sobrevida dos animais com e sem anemia pré-cirúrgica

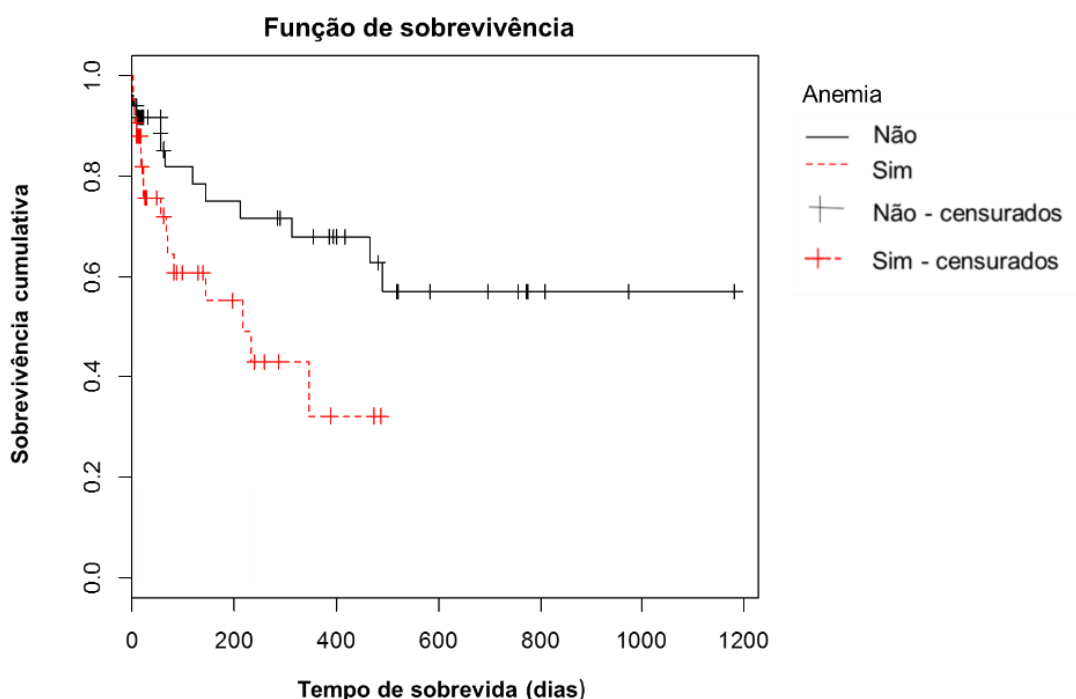
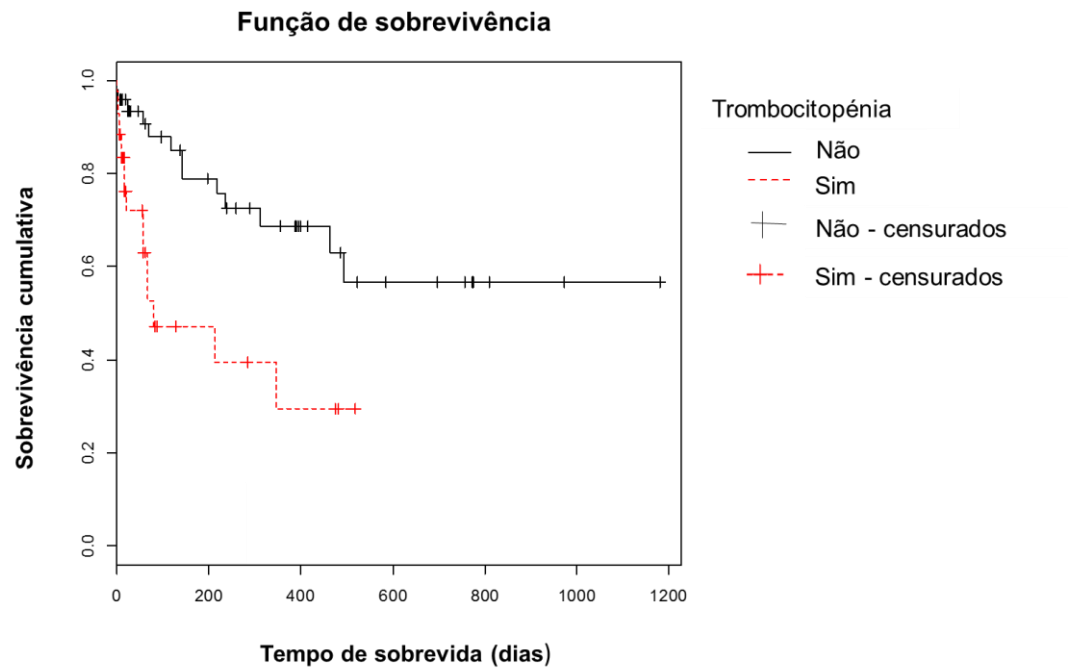
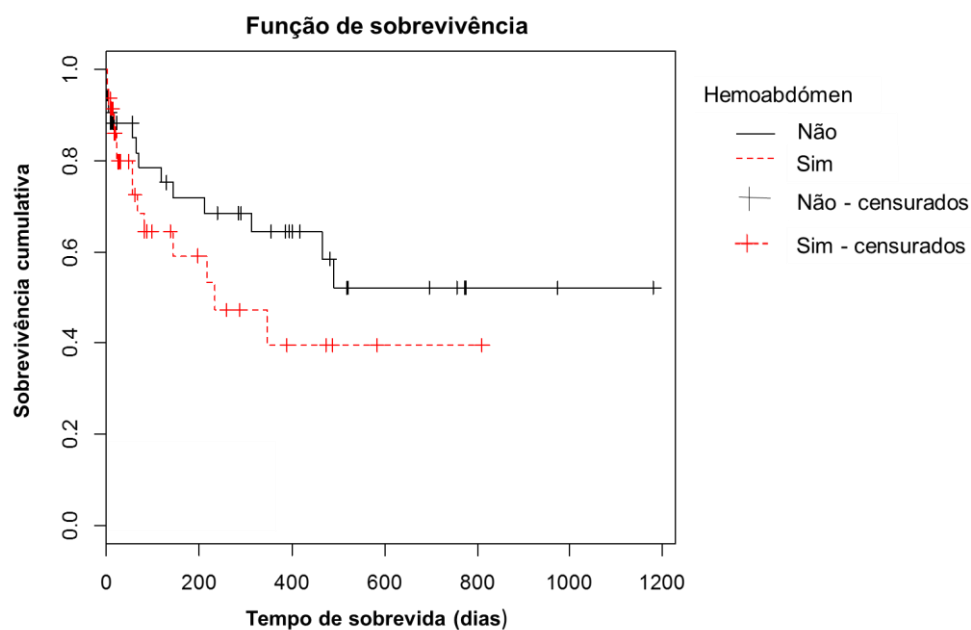


Gráfico 5 - Análise de sobrevivência *Kaplan-Meier* para o tempo de sobrevida dos animais com e sem trombocitopénia pré-cirúrgica



Para os pacientes com presença de hemoabdómen (n=48, 52,3%) o tempo mediano de sobrevida foi de 235 dias. Também para o grupo de animais sem hemoabdómen (n=43, 47,5%) não foi possível calcular o tempo mediano de sobrevivência pois mais de 50% dos animais ainda se encontravam vivos até ao fim do estudo. Não foram encontradas diferenças significativas no tempo de sobrevida entre os pacientes com ou sem hemoabdómen ($p=0,22$) (Gráfico 6).

Gráfico 6 - Análise de sobrevivência *Kaplan-Meier* para o tempo de sobrevida dos animais com e sem hemoabdómen



4. Discussão dos resultados

O principal objetivo deste estudo retrospectivo foi avaliar a importância das doenças esplênicas, em cães que foram submetidos a esplenectomia total, para que os proprietários de cães com lesões esplênicas possam tomar decisões baseadas no maior número de informação possível antes do conhecimento do diagnóstico histopatológico definitivo.

Similarmente ao verificado na bibliografia consultada (Johnson et al., 1989; Spangler & Kass, 1997; Fife et al., 2004; Hammond et al., 2008; Aronsohn et al., 2009; Eberle et al., 2012; Wendelburg et al., 2014), as lesões esplênicas mais observadas foram: o HSA, seguida da congestão/torção esplênica, hematoma e hiperplasia nodular associada a hematoma. Contudo, os resultados deste estudo indicam uma prevalência de doenças não neoplásicas (no seu conjunto) bastante superior em relação às doenças neoplásicas (no seu todo), contrariamente aos resultados da maioria dos estudos referidos. Muito provavelmente as doenças esplênicas neoplásicas estão sub representadas devido ao número reduzido da amostra (n=91), pelo facto das lesões esplênicas muitas vezes serem um achado (particularmente na ultrassonografia e TC) e de “aparência benigna” e/ou por razões económicas não ser realizada uma maior investigação da origem da lesão associada a esplenectomia, encontrando-se o animal estável, sendo aconselhada apenas a monitorização do paciente. Apesar desta diferença entre os estudos, quando se comparam as lesões mais prevalentes, estas aproximam-se bastante. Grande parte dos oncologistas utiliza a regra dos dois terços: aproximadamente dois terços de todas as massas esplênicas são malignas e dois terços destas serão HSAs (Johnson et al., 1989; Spangler & Culbertson, 1992; Day et al., 1995). Apesar da maioria dos estudos ser consistente com a segunda premissa, isto é, a maioria das massas malignas esplênicas são HSAs (Prymak et al., 1988; Day et al., 1995; Eberle et al., 2012), vários estudos têm demonstrado que as massas esplênicas não malignas têm também uma prevalência elevada (Spanger & Culbertson, 1992; Day et al., 1995; Spangler & Kass, 1997; Fife et al., 2004; Eberle et al., 2012). No presente estudo, verificou-se que 67 % das lesões eram benignas, enquanto que 33% eram malignas. Como o nosso estudo não teve em conta apenas as massas esplênicas, mas também as lesões difusas (p.e. congestão esplênica e esplenite), não é exequível realizar uma comparação entre estudos. De qualquer forma, a diferenciação entre lesões malignas e benignas, antes da esplenectomia, seria útil aquando das decisões de tratamento, de forma a melhor aconselhar os proprietários da extensão da doença. Até ao momento, nenhum exame de diagnóstico é infalível nessa diferenciação, por isso, deve ter-se em conta que, segundo os estudos realizados até ao momento, as lesões não neoplásicas e neoplásicas benignas representam mais de metade ou quase metade dos casos, e que nestes casos, a

intervenção cirúrgica pode resultar numa sobrevivência a longo prazo (Eberle et al., 2012). A prevalência das doenças esplénicas no presente estudo pode realmente ter sido subestimada comparativamente à verdadeira prevalência, pois não foram incluídos os cães que morreram, de forma natural ou aos quais foi realizada eutanásia (seja por mau prognóstico ou condições financeiras), que não tivesse sido conhecido o seu diagnóstico histopatológico (os que não fizeram esplenectomia), e aqueles que embora submetidos a esplenectomia, o baço não foi enviado para análise, sendo uma das limitações deste estudo. O tempo de sobrevida mediano para a totalidade dos cães presentes na amostra foi de 492 dias. No entanto, tanto quanto sabemos, não existem outros estudos que nos permitam comparar o tempo de sobrevida mediano para a totalidade da amostra.

Neste estudo, o tempo médio de sobrevivência para os animais com lesões não neoplásicas e neoplásicas benignas não foi possível definir, uma vez que mais de 50% destes animais ainda se encontravam vivos no fim do estudo e/ou, nos casos em que a necrópsia foi realizada, a morte foi devida a outra causa. Neste grupo sobreviveram grande parte dos animais (91,8%) e morreram apenas 8,2%, sendo que o período de maior mortalidade ocorreu nos primeiros 8 dias pós-operatórios (80%). Segundo a literatura consultada (Prymak et al., 1988; Johnson et al., 1989; Spangler & Culbertson, 1992; Neath et al., 1997; Spangler & Kass, 1997; Aronsohn et al., 2009), após esplenectomia, os cães com doenças esplénicas não neoplásicas e neoplásicas benignas tendem a sobreviver por períodos longos de tempo e nos casos em que ocorre morte esta ocorreu maioritariamente num período inferior a 15 dias após a cirurgia. Esta aproximação de resultados realça o facto das mortes que ocorrem neste intervalo de tempo serem frequentemente atribuídas ao choque hipotensivo e à insuficiência respiratória resultante de hemorragias abdominais no período de recuperação imediato à cirurgia. Para além disto, o padrão de sobrevivência pós-operatório relativamente longo sugere a probabilidade de um desgaste normal associado a uma população de cães em envelhecimento (Spangler & Kass, 1997). Assim, estes dados sugerem que o diagnóstico e esplenectomia atempados são acompanhados por uma taxa de mortalidade baixa e, portanto, um prognóstico favorável.

Para o grupo de cães com pelo menos uma lesão neoplásica maligna o tempo mediano de sobrevida foi de 67 dias, sendo que a maioria dos pacientes morreu até à conclusão do estudo (83,3%) e aqueles que sobreviveram (16,7%) podem não ter sido acompanhados durante um tempo suficiente, pois a sua inclusão no estudo foi próxima da data de término previamente estipulada. O maior período de mortalidade concentra-se nos primeiros 8 dias após a esplenectomia (16,6%) e, principalmente, durante o primeiro ano (60%). Como é possível verificar tanto para a percentagem de animais mortos, como para o tempo mediano de sobrevida, os resultados vão de encontro à literatura, que refere que as neoplasias esplénicas malignas têm geralmente um prognóstico reservado associado a curtos períodos de sobrevivência, com a exceção do leiomiossarcoma (Prymak et al., 1988; Johnson et al.,

1989; Spangler & Kass, 1997; Wood et al., 1998; Hammond et al., 2008; Aronsohn et al., 2009; Wendelburg et al., 2014). A mortalidade no período pós-cirúrgico imediato ocorre geralmente devido a doença metastática evidente durante a cirurgia, por anemia/hipovolémia ou pneumonia (Aronsohn et al., 2009). Após este período, a morte geralmente está associada às alterações secundárias hematológicas, em particular na cascata da coagulação levando a processos de CID e aos efeitos das metástases (p.e, hemorragia de metástase hepática) (Spangler & Kass, 1997; Wendelburg et al., 2014). Por isso, de forma a reduzir a taxa de mortalidade no pós-operatório é importante o reconhecimento e tratamento das síndromes que possam estar associadas à doença esplênica (Wendelburg et al., 2014). Dado o prognóstico reservado do HSA, em particular pela sua capacidade de metastização, a não ser em casos que ocorra rotura esplênica aguda com hemoabdômen, a esplenectomia como única opção terapêutica, com o objetivo de prolongar significativamente o tempo de vida, é questionável (Johnson et al., 1989).

São diversas as causas de morte associadas às doenças esplênicas, o que ilustra a gravidade, a complexidade e dinâmica da natureza das alterações sistêmicas que podem estar presentes em cães com massas esplênicas, particularmente quando existe hemorragia intra-abdominal aguda (Wendelburg et al., 2014). Assim, uma limitação importante do estudo foi que, em alguns pacientes, a causa da morte não foi determinada com base nos exames complementares, não tendo também na maioria desses casos, sido realizado o exame *post-mortem*.

De acordo com o nosso estudo, a anemia pode ser considerada um fator preditivo de lesão esplênica maligna. Em estudos anteriores (Johnson et al., 1989; Wendelburg et al., 2014) o número de animais com anemia foi superior ao número de animais sem anemia, sendo que no presente estudo observou-se um equilíbrio entre o número de animais com anemia (46%) e sem anemia (54%). A anemia associada a uma lesão esplênica pode ser devida a doença crónica, hiperesplenismo, anemia hemolítica microangiopática e perda de sangue a partir do tumor (Johnson et al., 1989). Apesar de ser um achado muito comum em cães com neoplasia maligna (em particular se está muito disseminada), também as lesões não neoplásicas esplênicas que causam esplenomegália podem produzir anemia (hemolítica) por aumento da função eritrofagocítica (Valli et al., 2016). Este facto pode explicar a diferença observada, na distribuição dos animais com e sem anemia, entre o presente estudo e a bibliografia consultada. Relativamente ao tempo mediano de sobrevida observou-se uma diferença significativa entre o grupo de animais com e sem anemia ($p=0.03 < 0.05$), sendo para o primeiro grupo de 217 dias e para o segundo impossível de calcular (mais de 50% dos animais ainda se encontravam vivos até ao fim do estudo). Segundo os estudos de Johnson et al. (1989), Gomaa et al. (2010) e Eberle et al. (2012) a presença de anemia mostrou uma diferença significativa entre cães com neoplasia maligna e benigna. Assim, e uma vez que as neoplasias malignas estão associadas a um pior prognóstico, pode-se

extrapolar que os animais que apresentam anemia, têm maior probabilidade de ter uma neoplasia maligna, logo, que os animais com anemia têm maior probabilidade de ter um prognóstico mais reservado. Esta constatação é suportada pelo tempo mediano de sobrevivência (verificado no presente estudo) significativamente mais curto dos animais com anemia relativamente aos animais sem anemia ($p = 0.0267 < 0,05$). Também Wendelburg et al. (2014) verificaram que para os cães com Hct $< 30\%$ a probabilidade de morte era cerca de duas vezes superior aos cães com Hct $\geq 30\%$ (IC de 95%, $p = 0,05$). No que diz respeito à contagem de plaquetas 47% dos pacientes apresentavam trombocitopenia, enquanto que 53%, tinham as plaquetas dentro do intervalo de referência. Também para este parâmetro se verificou uma diferença significativa entre os dois grupos de animais ($p = 0.001$), com um valor mediano de tempo de sobrevida para os cães com trombocitopenia de 81 dias (para os animais que não apresentavam trombocitopenia não foi possível analisar o tempo mediano de sobrevida pelas mesmas razões que o grupo de animais sem anemia). À semelhança do verificado em estudos anteriores (Bateman et al., 1999; Respass, O'Toole, Taeymans, Rogers, Johnston & Webster, 2012; Wendelburg et al., 2014), um tempo de sobrevida mais curto associado à presença de trombocitopenia, poderá estar relacionado com a existência de uma hemorragia intraabdominal, CID ou trombose vascular. Uma das limitações do presente estudo é que algumas das alterações podem não ter sido detetadas, uma vez que os dados relativos aos parâmetros do hemograma foram retirados das fichas clínicas. Por isso, idealmente, a avaliação crítica de esfregaços de sangue deve ser feita de forma prospetiva para determinar a associação entre as alterações hematológicas e as esplenopatias.

Os resultados relativos ao tempo de sobrevida dos pacientes com e sem hemoabdómen não vão de encontro aos resultados dos estudos anteriores (Hammond et al.,; Wendelburg et al., 2014), provavelmente porque cães com pequenos volumes de derrame têm perspetivas de sobrevivência perioperatória semelhantes às de cães sem hemoabdómen. Como os dados recolhidos relativamente à presença de hemoabdómen foram retirados das fichas clínicas dos pacientes, nem sempre o volume estava registado, tendo por isso sido incluídos todos os animais com hemoabdómen, independentemente da quantidade de líquido livre. Este facto pode explicar a ausência de diferença significativa no tempo mediano de sobrevida dos animais com e sem hemoabdómen. Além disto, a grande prevalência de lesões não neoplásicas e neoplásicas benignas (67%) (também susceptíveis de roturar) pode explicar a diferença entre o presente estudo e a literatura (Hammond et al., 2008; Wendelburg et al., 2014). Contudo, a rotura de uma massa esplénica (independentemente da sua natureza) conduz a risco de vida do paciente, sendo a morte pós-operatória essencialmente influenciada pela gravidade dos efeitos que o hemoabdómen provoca na hemostase sistémica (condição que deve ser tida em conta no processo de decisão de realizar ou não a esplenectomia) (Hammond et al., 2008). No estudo de Eberle et al. (2012) 20% das massas

esplénicas foram identificadas acidentalmente por ultrassonografia abdominal ou laparotomia e destas um quarto eram malignas. No presente estudo, nos pacientes sem hemoabdômen (47,3%) a cirurgia não foi realizada de urgência, tendo sido os proprietários, por conselho do médico veterinário assistente, a optar pela sua realização posteriormente. Assim, no que diz respeito à realização ou não de esplenectomia em cães sem hemoabdômen, esta deve ser cuidadosamente considerada, pois da remoção esplênica podem advir consequências negativas, como o aumento da suscetibilidade a infecções microbianas e parasitismo de eritrócitos (Dietrich et al., 2006; Eberle et al., 2012), sendo aconselhada a realização pré-cirúrgica de análises para despiste de infecções subclínicas por hemoparasitas.

Apesar dos resultados obtidos, deve ter-se em consideração que estes não implicam que outras variáveis clínicas não tenham relação com a perspectiva de sobrevivência de cães com doença esplênica.

Quanto à caracterização da população do presente estudo os resultados obtidos são semelhantes aos da literatura referida (Spangler & Culbertson, 1992; Pintar et al., 2003; Aronsohn et al., 2009; Eberle et al., 2012). Além disto, os resultados do estudo de Wendelburg et al. (2014) sugerem que a idade do paciente não é necessariamente uma consideração primária na decisão de eleger a cirurgia, pois nem sempre os animais mais jovens têm maior probabilidade de sobrevivência, relativamente aos cães mais velhos, devido às alterações sistêmicas associadas às massas esplénicas.

5. Conclusão

Os dados deste estudo fornecem evidências que o prognóstico pós-operatório de cães submetidos a esplenectomia é influenciado, em grande parte, pelo diagnóstico histopatológico. A presença de certos achados clínicos como a anemia e trombocitopénia para além de poderem ser fatores preditivos de malignidade, eventualmente, poderão também ter alguma influência na recuperação pós-operatória do paciente, e por isso, no prognóstico. Assim, consideramos que este estudo deve ser continuado no futuro de modo a aumentar a amostra estudada, diminuindo assim os erros que podem estar associados ao número de indivíduos utilizados, assim como avaliar se estes e outros fatores clínicos, histopatológicos e terapêuticos têm realmente influência no tempo mediano de sobrevivência dos cães esplenectomizados ou que têm indicação cirúrgica (esplenectomia) devido a doença esplénica.

A distinção entre lesões esplénicas benignas e malignas, antes da cirurgia e da análise histopatológica das peças, não é exequível apenas através da história, sintomatologia e exames complementares de diagnóstico. Por isso, para que os proprietários possam tomar decisões informadas, todas as informações relativamente ao estado clínico do animal, ao prognóstico esperado e ao compromisso financeiro necessário ao tratamento devem ser debatidas (Spangler & Culbertson, 1992; Spangler & Kass, 1997; Arohnson et al., 2009). No futuro, a disponibilidade de marcadores moleculares de malignidade pode aumentar a probabilidade de restringir a lista de diagnósticos diferenciais e até mesmo chegar ao diagnóstico definitivo num período precoce da doença, reduzindo assim as taxas de morbilidade e mortalidade associadas à esplenectomia e à doença esplénica (Hammond et al., 2008).

IV. Bibliografia

- Abdellatif, A., Günther, C., Peppler, C. & Kramer, M. (2014). A rare case of splenic abscess with septic peritonitis in a German shepherd dog. *Biomed Central Veterinary Research*, 10, 201.
- Aronsohn, M.G., Dubiel, B., Roberts, B. & Powers, B.E. (2009). Prognosis for acute nontraumatic hemoperitoneum in the dog: a retrospective analysis of 60 cases (2003-2006). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 45, 72-77.
- Bacha Jr., W. J. & Bacha, L.M. (2012). Lymphatic System. In: W.J. Bacha Jr & L.M. Bacha (Eds.), *Color atlas of veterinary Histology*. (3rd ed.). (pp. 89-104). Ames, Iowa: Wiley Blackwell.
- Ballegeer, E.A., Forrest, L.J., Dickinson, R.M., Schutten, M.M., Delaney, F.A. & Young, K.M. (2007). Correlation of ultrasonographic appearance of lesions and cytologic and histologic diagnoses in splenic aspirates from dogs and cats: 32 cases (2002-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230, 690- 696.
- Ballegeer, E.A., Hollinger, C. & Kunst, C.M. (2013). Imaging diagnosis-multicentric lymphoma of granular lymphocytes imaged with FDG PET/CT in a dog. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 54, 75-80.
- Banks, W. J. (1993). Lymphatic system and immunity. In W.J. Banks (Ed.), *Applied Veterinary Histology* (3rd ed.). (pp. 277-297). St. Louis, Missouri: Mosby.
- Baptista, C.E.I.R. (2010). *Estudo da evolução das Linhagens Eritrocitárias e Plaquetárias em Canídeos Esplenectomizados*. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade Técnica de Lisboa.
- Bateman, S.W., Mathews, K.A., Abrams-Ogg, A.C.G., Lumsden, J.H., Johnstone, I.B., Hillers, T.K. & Foster, R.A. (1999). Diagnosis of disseminated intravascular coagulation in dogs admitted to an intensive care unit. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215, 798-804.
- Bezuidenhout, A.J. (2013). The Heart and Arteries. In H. E. Evans & A. de Lahunta (Eds.), *Miller's anatomy of the dog*. (4th ed.). (pp. 481). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Bezuidenhout, A.J. (2013). The Lymphatic System. In H. E. Evans & A. de Lahunta (Eds.), *Miller's anatomy of the dog*. (4th ed.). (pp. 557-559). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Bjorling, D.E. (2014). Surgery of the spleen. In: M.J. Bojrab, D.R. Waldron & J.P. Toombs (Eds.), *Current Techniques in Small Animal Surgery*. (5th ed.). (pp. 682-685). Jackson, Wyoming: Teton New Media.
- Boston, S.E., Higginson, G. & Monteith, G. (2011). Concurrent splenic and right atrial mass at presentation in dogs with HSA: a retrospective study. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47, 336-341.

- Botelho, F., Silva, C. & Cruz, F. (2009). Epidemiologia Explicada – Análise de Sobrevivência. *Acta Urológica*, 26, 33-38.
- Brockman, D.J., Mongil, C.A. & Aronson, L.R. (2000). A practical approach to hemoperitoneum in the dog and cat. *Veterinary Clinics of North America (Small Animal Practice)*, 30, 657-668.
- Brown, N.O., Patnaik, A.K. & MacEwen, E.G. (1985). Canine hemangiosarcoma: retrospective analysis of 104 cases. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 186, 56-58.
- Cella, M., Sallusto, F. & Lanzavecchia, A. (1997). Origin, maturation and antigen presenting function of dendritic cells. *Current Opinion in Immunology*, 9, 10-16.
- Cesta, M.F. (2006). Normal structure, function, and histology of the spleen. *Toxicologic Pathology*, 34, 455-465.
- Christensen, N.I., Canfield, P.J., Matin, P.A., Krockenberger, Spielman, D.S. & Bosward, K.L. (2009). Cytopathological and histopathological diagnosis of canine splenic disorders. *Australian Veterinary Journal*, 87, 175-181.
- Christopher, M.M. (2003). Cytology of the spleen. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33, 135-152.
- Clifford, C.A., Mackin, A.J. & Henry, C.J. (2000). Treatment of canine hemangiosarcoma: 2000 and beyond. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14, 479 -485.
- Clifford, C.A., Hughes, D., Beal, M.W., Mackin, A.J., Henry, C.J., Shofer, F.S. & Sorenmo, K.U. (2001). Plasma vascular endothelial growth factor concentrations in healthy dogs and dogs with hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 15, 131-135.
- Clifford, C.A., Pretorius, E.S., Weisse, C., Sorenmo, K.U., Drobatz, K.J., Siegelman, E.S. & Solomon, J.A. (2004). Magnetic resonance imaging of focal splenic and hepatic lesions in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 330-338.
- Clube Português de Canicultura. (2015). Raças Reconhecidas pelo C.P.C./F.C.I. Acedido em Jun. 1, 2016, disponível em: <http://www.cpc.pt/?racas/reconhecidas>
- Couto, C.G. (2014). Lymphadenopathy and Splenomegalyn. In R.W. Nelson & C.G. Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine*. (5th ed.). (pp. 1264-1275). St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier.
- Crabtree, A.C., Spangler, E., Beard, D. & Smith, A. (2010). Diagnostic accuracy of gray-scale ultrasonography for the detection of hepatic and splenic lymphoma in dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 51, 661-664.
- Cuccovillo, A. & Lamb, C.R. (2002). Cellular features of sonographic target lesions of the liver and spleen in 21 dogs and a cat. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 43, 275–278.
- Day, M.J., Lucke, V.M. & Pearson, H. (1995). A review of pathological diagnoses made from 87 canine splenic biopsies. *Journal of Small Animal Practice*, 36, 426-433.
- Dernell, W.S. (2005). Hemangiosarcoma. *Proceeding of de North American Veterinary Conference*, 253, 622-623. Acedido em Mar. 22, 2016, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/253.pdf?LA=1>
- Dietrich, C.F., Kratzer, W., Strobe, D., Danse, E., Fessler, R., Bunk, A., Vossas, U., Hauenstein, K., Koch, W., Blank, W., Oudkerk, M., Hahn, D. & Greis, C. (2006). Assessment

- of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World Journal of Gastroenterology*, 12, 1699–1705.
- Dyce, K.M., Sack, W.O. & Wensing, C.J.G. (2010). The Cardiovascular System. In K.M. Dyce, W.O. Sack & C.J.G. Wensing (Eds.), *Textbook of veterinary anatomy*. (4th ed.). (pp. 264-265). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Dyce, K.M., Sack, W.O. & Wensing, C.J.G. (2010). The Abdomen of the Dog and Cat. In K.M. Dyce, W.O. Sack & C.J.G. Wensing (Eds.), *Textbook of veterinary anatomy*. (4th ed.). (pp. 439-440). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Eberle, N., Babo, V. Von., Nolte, I., Baumgärtner, W. & Betz, D. (2012). Splenic masses in dogs. Part 1: Epidemiologic, clinical characteristics as well as histopathologic diagnosis in 249 cases (2000–2011). *Tierärztliche Praxis Kleintiere*, 40, 250-260.
- Ellenport, C.R. (1986). Sistema linfático. In: R. Getty (Ed.), *Sisson y Grossman Anatomía de los Animales Domésticos*. (5th ed.). (pp. 207). Barcelona: Editorial Masson, S.A.
- Elmore, S.A. (2006). Enhanced histopathology of the spleen. *Toxicologic Pathology*, 34, 648-655.
- Elsayes, K.M., Narra, V.R., Mukundan, G., Lewis, J.S.Jr., Menias, C.O. & Heiken, J.P. (2005). MR imaging of the spleen: spectrum of abnormalities. *RadioGraphics*, 25, 967-982.
- Feeney, D.A., Sharkey, L.C., Steward, S.M., Bahr, K.L., Henson, M.S., Ito, D., O'Brien, T.D., Jessen, C.R., Husbands, B.D., Borgatti, A. & Modiano, J.F. (2013). Parenchymal signal intensity in 3-T body MRI of dogs with hematopoietic neoplasia. *American Association for Laboratory Animal Science*, 63, 174-182.
- Fife, W.O., Samii, V.F., Drost, W.T., Mattoon, J.S. & Hoshaw-Woodard, S. (2004). Comparison between malignant and non-malignant splenic masses in dogs using contrast-enhanced computed tomography. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 45, 289-297.
- Fisher, S.C. & Bellah, J.R. (2005). Splenic Torsion in dogs. *Standards of Care: Emergency and Critical Care Medicine*, 7(5), 8-11. Acedido Feb. 20, 2016, disponível em: http://d1uhp0uy75me04.cloudfront.net/mmah/2b/49d1edeb6f4134b5e23e4a319e2de4/file/SOC_07_05_8.pdf
- Fossum, T.W. (2007). Surgery of the spleen. In: T.W. Fossum, C.S. Hedlund, A.L. Johnson, K.S. Schulz, M.B. Seim III, M.D. Willard, A. Bahr & G.L. Carrol (Eds.), *Small Animal Surgery*. (3rd ed.). (pp. 624-634). St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier.
- Fry, M.M. & McGavin, M.D. (2007). Bone Marrow, Blood Cells, and Lymphatic System. In: M.D. McGavin & J.F. Zachary (Eds.), *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. (4th ed.). (pp. 809-821). St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier.
- Gamlem, H. & Nordstoga, K. (2008). Canine vascular neoplasia—histologic classification and immunohistochemical analysis of 221 tumours and tumour-like lesions, *Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, 125, 19–40.
- Gamlem, H., Nordstoga, K. & Arnesen, K. (2008). Canine vascular neoplasia--a population-based clinicopathologic study of 439 tumours and tumour-like lesions in 420 dogs. *Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, 125, 41-54.
- Gaschen, L., Kircher, P., Venzin, C., Hurter, K. & Lang, J. (2003). Imaging diagnosis: the abdominal air-vasculogram in a dog with splenic torsion and clostridial infection. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 44, 553 -555.

- Goldhammer, M.A., Haining, H., Milne, E.M., Shaw, D.J. & Yool, D.A. (2010). Assessment of the incidence of GDV following splenectomy in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 51, 23-28.
- Gomaa, M., Samy, M.T., Kramer, M., Omar, M. S. & Nefissa, H. M. (2010). Ultrasonographic Diagnosis of Splenic Surgical Affections in Dogs and Cats. *Zagazig Veterinary Journal*, 38, 31-41.
- Görg, C. (2007). The forgotten organ: Contrast enhanced sonography of the spleen. *European Journal of Radiology*, 64, 189-201.
- Gupta, S.G., Gupta, C.D. & Gupta, S.B. (1978). Segmentation in the dog spleen. *Acta Anatomica*, 101, 380-382.
- Gupta, S.G., Gupta, C.D. & Gupta, S.B. (1982). Study of venous segments in the spleens of buffalo and dog. *Acta Anatomica*, 111, 204-206.
- Hammond, T.N. & Pesillo-Crosby, S.A. (2008). Prevalence of haemangiosarcoma in anemic dogs with a splenic mass and hemoperitoneum requiring a transfusion: 71 cases (2003-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 232, 553- 558.
- Hardie, E.M., Vaden, S.L., Spaulding, K. & Malarkey, D.E. (1995). Splenic Infarction in 16 dogs: a retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 9, 141-148.
- Hecht, S. & Mai, W. (2015). Spleen. In: D. Penninck & M.A. d'Anjou (Eds.), *Atlas of small animal ultrasonography*. (2nd ed.). (pp. 239-258). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.
- Helfand, S.C. (2008). Canine hemangiosarcoma: A tumor of contemporary interest. *Cancer Therapy*, 6, 457-462.
- Hirsch, V., Jacobsen, J. & Mills, J. (1981). A retrospective study of canine hemangiosarcoma and its association with acanthocytosis, *Canadian Veterinary Journal*, 22, 152-155.
- Holt, D., Van Winkle, T., Schelling, C. & Prymak, C. (1992). Correlation between thoracic radiographs and postmortem findings in dogs with hemangiosarcoma: 77 cases (1984-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200, 1535-1539.
- Horvath, S.J., Couto, C.G., Yant, K., Kontur, K., Bohenko, L., Iazbik, M.C., Marín, L.M., Hudson, D., Chase, J., Frye, M. & Denicola, D.B. (2014). Effects of racing on reticulocyte concentrations in Greyhounds. *Veterinary Clinical Pathology*, 43, 15-23.
- Hosgood, G., Bone, D.L., Vorhees, W.D. & Reed, W.M. (1989). Splenectomy in the dog by ligation of the splenic and short gastric arteries. *Veterinary Surgery*, 18, 100-113.
- Irausquin, R.A., Scavelli, T.D., Corti, L., Stefanacci, J.D., DeMarco, J., Flood, S. & Rohrbach, B.W. (2008). Comparative evaluation of the liver in dogs with a splenic mass by using ultrasonography and contrast-enhanced computed tomography. *Canadian Veterinary Journal*, 49, 46-52.
- Ivancic, M., Long, F. & Seiler, G.S. (2009). Contrast harmonic ultrasonography of splenic masses and associated liver nodules in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234, 88-94.
- Jakab, C., Halasz, J., Kiss, A., Schaff, Z., Rusvai, M., Gálfi, P., Abonyi, T.Z. & Kulka, J. (2009). Claudin-5 protein is a new differential marker for histopathological differential diagnosis of canine hemangiosarcoma, *Histology and Histopathology*, 24, 801-813.

- Janthur, M. (1997). Splenic torsion in the dog with special emphasis on B mode and color Doppler imaging. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift*, 110, 272.
- Johnson, K.A., Powers, B.E., Withrow, S.J., Sheetz, M.J., Curtis, C.R. & Wrigley, R.H. (1989). Splenomegaly in dogs: predictors of neoplasia and survival after splenomegaly. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 3, 160-166.
- Jones, T.C. & Hunt, R.D. (1983). The haemic and lymphatic systems. In: Jones, T.C. & Hunt, R.D. (Eds.), *Veterinary pathology*. (5th ed.). (pp. 1338-1345). Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins.
- Junqueira, L.C. & Carneiro, J. (2004). Sistema imunitário. In: Junqueira, L.C. & Carneiro, J. (Eds.), *Histologia Básica*. (10th ed.). (pp. 276-280). Rio de Janeiro: Guanbara Koogan S. A.
- Keyes, M.L., Rush, J.E., de Moraes, H.S.A. & Couto, C.G. (1993). Ventricular arrhythmias in dogs with splenic masses. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 3, 33-38.
- Kirpensteijn, F (2006). Oncologic hemorrhagic and endocrine emergencies. *Proceedings of the 31st World Small Animal Congress*, 25, 752-754. Acedido em Fev. 15, 2016 disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture25/Kirpensteijn8.pdf?LA=1>
- Kodama, A., Sakai, H., Matsuura, S., Murakami, M., Murai, A., Mori, T., Maruo, K., Kimura, T., Masegi, T. & Yanai, T. (2009). Establishment of canine hemangiosarcoma xenograft models expressing endothelial growth factors, their receptors, and angiogenesis-associated homeobox genes. *BioMed Central Cancer*, 9, 363.
- Konde, L.J., Wrigley, R.H., Lebel, J.L., Park, R.D., Pugh, C. & Finn, S. (1989). Sonographic and radiographic changes associated with splenic torsion in the dog. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 30, 41.
- Knapp, D.W., Aronsohn, M.G. & Harpster, N.K. (1993). Cardiac arrhythmias associated with mass lesions of the canine spleen. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 29, 122-128.
- Kumar, P.V., Monabati, A., Raseki, A.R., Arshadi, C. & Malek-Hosseini, S.A. (2007). Splenic lesions: FNA findings in 48 cases. *Cytopathology*, 18, 151-156.
- Lamb, C.R., Kleine, L.J. & McMillan, M.C. (1991). Diagnosis of calcification on abdominal radiographs. *Veterinary Radiology*, 32, 211-220.
- Larson, M.M. (2013). The Liver and Spleen. In D. E. Thrall (Ed.), *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. (6th ed.). (pp.679-704). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- LeBlanc, C.J., Head, L.L. & Fry, M.M. (2009). Comparison of aspiration and nonaspiration techniques for obtaining cytologic samples from the canine and feline spleen. *Veterinary Clinical Pathology*, 38, 242.
- Leen, E., Ceccotti, P., Kalogeropoulou, C., Angerson, W.J., Moug, S.J. & Horgan, P.G. (2006). Prospective multicenter trial evaluating a novel method of characterizing focal liver lesions using contrast-enhanced sonography. *American Journal of Roentgenology*, 186, 1551-1559.
- Liptak, J.M. & Forrest, L.J. (2012). Soft Tissue Sarcomas. In S.J. Withrow, D.M. Vail & R.L. Page (Eds.), *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. (5th ed.). (pp. 356- 369). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Lux, C.N., Culp, W.T., Mayhew, P.D., Tong, K., Rebhun, R.B. & Kass, P.H. (2013). Perioperative outcome in dogs with hemoperitoneum: 83 cases (2005–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242, 1385-1391.

- MacWilliams, P.S. & McManus, P.M. (2014). Spleen. In R.L. Cowell & A.M. Valenciano (Eds.), *Cowell And Tylers's Diagnostic Cytology and Hematology of the dog and cat*. (4th ed.). (pp.372-386). St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier.
- Mahoney, P. (2011). Spleen. In F. Barr & L. Gaschen (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Ultrasonography*. (1st ed.). (pp. 100-109). Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association.
- Malagó, R., Reis, N.S., Araújo, M.R. & Andreollo, N.A. (2008). Late histological aspects of spleen autologous transplantation in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 23, 274- 281.
- Mallinckrodt, M.J. & Gottfried, S.D. (2011). Mass-to-splenic volume ratio and splenic weight as a percentage of body weight in dogs with malignant and benign splenic masses: 65 cases (2007-2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239:1325–1327.
- Marino, D.J., Matthiessen, D.T., Fox, P.R., Lesser, M.B. & Stamoulis, M.E. (1994). Ventricular arrhythmias in dogs undergoing splenectomy: a prospective study. *Veterinary Surgery Journal*, 23, 101-106.
- Maruyama, H., Miura, T., Sakai, M., Koie, H., Yamaya, Y., Shibuya, H., Sato, T., Watari, T., Takeuchi, A., Tokuriki, M. & Hasegawa, A. (2004). The incidence of disseminated intravascular coagulation in dogs with malignant tumor. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 66, 573–575.
- Maruyama, H., Watari, T., Miura, T., Sakai, M., Takahashi, T., Koie, H., Yamaya, Y., Asano, K., Edamura, K., Sato, T., Tanaka, S., Hasegawa, A. & Tokuriki, M. (2005). Plasma thrombinantithrombin complex concentrations in dogs with malignant tumours. *Veterinary Record*, 156, 839–840.
- Mebius R.E. & Kraal, G. (2005). Structure and function of the spleen. *Nature Reviews Immunology*, 5, 606-616.
- Morais, H.L., Argyle, D.J. & O'Brien, R.T. (2010). Diseases of the Spleen. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (7th ed.). (pp. 810-819). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Morrison, W.B. & Denicola, D.B. (1993). Advantages and disadvantages of cytology and histopathology for the diagnosis of cancer. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (small animal)*, 8, 222–227.
- Neath, D.J., Brockman, D.J. & Saunders, N.M. (1997). Retrospective analysis of 19 cases of isolated torsion of the splenic pedicle in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 38, 387-392.
- O'Brien, R.T., Waller, K.R., & Osgood, T.L. (2004). Sonographic features of drug-induced splenic congestion. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 45, 225-227.
- O'Keefe, D.A. & Couto, C.G. (1987). Fine-needle aspiration of the spleen as an aid in the diagnosis of splenomegaly. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1, 102-109.
- Ohlerth, S., Rüefli, E., Poirier, V., Roos, M. & Kaser-Hotz, B. (2007). Contrast harmonic imaging of the canine spleen. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 48, 451-456.
- Ohlerth, S., Dennler, M., Ruefli, E., Hauser, B., Poirier, V., Siebeck, N., Ross, M. & Kaser-Hotz, B. (2008). Contrast harmonic imaging characterization of canine splenic lesions. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 1095–1102.

- Otero, L.C., Pérez, M.J.B., Villamandos, J.C.G., Martínez, F.J.P., Campilho, J.S. & Alvarez, J.S. (2004). Sistema inmunológico y linfoide. In: Ortiz, A.G. & Rodríguez, A.B. (Eds.), *Tratado de Histología Veterinaria*. (1st ed.). (pp. 230- 238). Barcelona: Masson.
- Ovejero, B.A. & Hauser, B. (2007). Correlation between cytopathology and histopathology of the skin, lymph node and spleen in 500 dogs and cats. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 149, 249–257.
- Patsikas, M.N., Rallis, T., Kladakis, S.E. & Dessiris AK. (2001). Computed tomography diagnosis of isolated splenic torsion in a dog. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 42, 235.
- Peleteiro, M.C., Marcos, R., Santos, M., Correia, J., Pissarra, H & Carvalho, T. (2011). *Atlas de Citología Veterinária*. (1st ed.). (pp.157-163). Lisboa: Lidel.
- Pintar, J., Breitschwerdt, E.B., Hardie, E.M. & Spaulding, K.A. (2003). Acute nontraumatic hemoabdomen in the dog: a retrospective analysis of 39 cases (1987-2001). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39, 518-522.
- Press, C.M. & Landsverk, T. (2006). Immune System. In J. A. Eurell & B. L. Frappier (Eds.), *Dellmann's Textbook of Veterinary Histology*. (6th ed.). (pp.147-152). Ames, Iowa: Blackwell Publishing.
- Prymak, C., McKee, L.J., Goldschmidt, M.H. & Glickman, L.T. (1988). Epidemiologic, clinical, pathologic, and prognostic characteristics of splenic hemangiosarcoma and splenic hematoma in dogs: 217 cases (1985). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 193, 706-711.
- Quaia, E., D'Onofrio, M., Palumbo, A., Rossi, S., Bruni, S. & Cova, M. (2006). Comparison of contrastenhanced ultrasonography verses baseline ultrasound and contrastenhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: Diagnostic performance and confidence. *European Radiology*, 16, 1599-1609.
- Raskin, R.E. (2016). Hemolymphatic System. In R.E. Raskin & D.J. Meyer (Eds.), *Canine and Feline Cytology: A Color Atlas and Interpretation Guide*. (3rd ed.). (pp.117-130). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Rebasa P. (2005). Basic concepts in survival analysis. *Cirugía Española*, 78, 222-230.
- Respass, M., O'Toole, T.E., Taeymans, O., Rogers, C.L., Johnston, A. & Webster, C.R. (2012). Portal vein thrombosis in 33 dogs: 1998–2011. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 230-237.
- Richter, M.C. (2012). Spleen. In: K.M. Tobias & S.A. Johnston (Eds.), *Veterinary Surgery Small Animal*. (1st ed.). (pp. 1341-1352). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Rossi, F., Leone, V.F., Vignoli, M., Laddaga, E. & Terragni, R. (2008). Use of contrast-enhanced ultrasound for characterization of focal splenic lesions. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 49, 154-164.
- Rossi, F., Rabba, S., Vignoli, M., Haers, H., Terragni, R. & Saunders, J. (2010). B-mode and contrast-enhanced sonographic assessment of accessory spleen in the dog. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 51, 173-177.
- Royals, S.R., Ellison, G.W., Adin, C.A., Wheeler, J.L., Sereda, C.W. & Krotscheck, U. (2005). Use of an ultrasonically activated scalpel for splenectomy in 10 dogs with naturally occurring splenic disease. *Veterinary Surgery*, 34, 174.

R Core Team. (2016). R: A language and environment for statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing*. Acedido em Abr. 11, 2016, disponível em: <https://www.R-project.org/>

Sabattini, S. & Bettini, G. (2009). An immunohistochemical analysis of canine haemangioma and haemangiosarcoma. *Journal of Comparative Pathology*, 140, 158-168.

Sartor, A.J., Bentley, A.M. & Brown, D.C. (2013). Association between previous splenectomy and gastric dilatation-volvulus in dogs: 453 cases (2004-2009). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242, 1381-1384.

Saunders, H.M., Neath, P.J. & Brockman, D.J. (1998). B- Mode and Doppler ultrasound imaging of the spleen with canine splenic torsion: A retrospective evaluation. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 39, 349-353.

Scholz, S. & Lüerssen, D. (2000). Spleen. In: Nautrup, C.P., Tobias, R. & Cartee, R.E. (Eds.), *An Atlas and Textbook of Diagnostic Ultrasonography of Dog and Cat*. (1st ed.). (pp. 202-210). London: Manson Publishing Ltd.

Schultheiss, P.C. (2004). A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 16, 522-526.

Smith, A.N. (2003). Hemangiosarcoma in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33, 533-552.

Sisson, S. (1986). Sistema linfático de los carnívoros. In: R. Getty (Ed.), *Sisson y Grossan Anatomía de los Animales Domésticos*. (5th ed.). (pp. 1829-1830). Barcelona: Editorial Masson, S.A.

Smeak, D.D. (2008). Total splenectomy: four pedicles technique. *Scientific Proceedings: Companion Animals Program*, 219, 119-121. Acedido em Mar. 2, 2016 disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/voorjaarsdagen/2008/surgery/219.pdf>

Snyder, J.M., Lipitz, L., Skorupski, K.A., Shofer, F.S. & Van Winkle, T.J. (2008). Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 cases (1986-2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22, 172-177.

Spangler, W.L. & Culbertson, M.R. (1992). Prevalence, type, and importance of splenic diseases in dogs: 1,480 cases (1985-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200, 829-834.

Spangler, W.L., Culbertson, M.R. & Kass, P.H. (1994). Primary mesenchymal (nonangiomatous/nonlymphomatous) neoplasms occurring in the canine spleen: anatomic classification, immunohistochemistry, and mitotic activity correlated with patient survival. *Veterinary Pathology*, 31, 37-47.

Spangler, W.L. & Kass, P.H. (1997). Pathologic factors affecting postsplenectomy survival in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 11, 166-171.

Spangler, W.L. & Kass, P.H. (1998). Pathologic and prognostic characteristics of splenomegaly in dogs due to fibrohistiocytic nodules: 98 cases. *Veterinary Pathology*, 35, 488-498.

Stefanello, D., Valenti, P., Faverzani, S., Bronzo, V., Fiorbianco, V., Pinto da Cunha, N., Romuss, S., Cantatore, M. & Caniatti, M. (2009). Ultrasound-guided cytology of the spleen and liver: A prognostic tool in canine cutaneous mast cell tumour. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1051-1057.

- Stickle, R.L. (1989). Radiographic signs of isolated splenic torsion in dogs: eight cases (1980-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 194, 103-106.
- Stoneham, A.E., Henderson, A.K. & O'Toole, T.E. (2006). Resolution of severe thrombocytopenia in two standard poodles with surgical correction of splenic torsion. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 16, 131-135.
- Thamm, D.H. (2012). Miscellaneous Tumors. In S.J. Withrow, D.M. Vail & R.L. Page (Eds.), *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. (5th ed.). (pp. 679- 687). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Tilson, D. M. (2003). Spleen. In: D. Slatter (Ed.), *Textbook of Small Animal Surgery*. (3rd ed.). (pp. 1046-1062). Philadelphia, PA: Elsevier Science.
- Valli, V.E.O., Kiupel, M. & Bienzle, D. (2016). Hematopoietic system. In: Jubb, K.V.F., Kennedy, P.C. & Palmer, N. (Eds.), *Pathology of Domestic Animals*. (6th ed.). (pp. 158-195). Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Volk, S.W. & Holt, D. (2010). Hepatic and Splenic Emergencies. In: S.J. Ettinger & E.C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (7th ed.). (pp. 513-516). St. Louis, Missouri: Saunders Elsevier.
- Waters, D.J, Caywood, D.D, Hayden, D.W & Klausner, J.S. (1988). Metastatic pattern in dogs with splenic hemangiosarcomas: clinical implications. *Journal of Small Animal Practice*, 29, 805-814.
- Waters, D.J., Hayden, D.W. & Walter, P.A. (1989). Intracranial lesions in dogs with hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 3, 222-230.
- Watson, A.D. & Yeats, J.A. (1984). Primary polycythemia in a dog. *Australian Veterinary Journal*, 61, 61-63.
- Weber, N.A. (2000). Chronic primary splenic torsion with peritoneal adhesions in a dog: case report and literature review. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36, 390.
- Weinstein, M.J., Carpenter, J.L. & Schunk, C.J. (1989). Nonangiogenic and nonlymphomatous sarcomas of the canine spleen: 57 cases (1975-1987). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 195, 748-788.
- Wendelburg, K.M., O'Toole, T.E., McCobb, E., Price, L.L., Lyons, J.A. & Berg, J. (2014). Risk factors for perioperative death in dogs undergoing splenectomy for splenic masses: 539 cases (2001-2012). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 245, 1382-1390.
- Wisner, E.R. & Zwingenberger, A.L. (2015). Spleen. In: E.R. Wisner & A.L. Zwingenberger (Eds.), *Atlas of Small Animal CT and MRI*. (1st ed.). (pp. 572-583). Ames, Iowa: Wiley-Blackwell.
- Wrigley, R.H., Park, R.D., Konde, L.J. & Lebel, J.L. (1988). Ultrasonographic features of splenic hemangiosarcoma in dogs: 18 cases (1980-1986). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 192, 1113–1117.
- Wrigley, R.H., Konde, L.J., Park, R.D. & Lebel, J.L. (1989). Clinical features and diagnosis of splenic hematomas in dogs: 10 cases (1980 to 1987). *Journal of the American Animal Hospital Association*, 25, 371-375.

Yonemaru, K., Sakai, H., Murakami, M., Yanai, T. & Masegi, T. (2006). Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and their receptors (flt-1, flk-1, and flg-1) in canine vascular tumors, *Veterinary Pathology*, 43, 971-980.

Young, K.M. (2007). Cytology of the spleen: basic and advanced cases. *Proceedings of the SCIVAC Congress*, 4, 498-499. Acedido em Fev. 14, 2016 disponível em: http://www.ivis.org/proceedings/scivac/2007/young4_en.pdf?LA=6